Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. L. Felix Müller

Untersuchungen über Blutkonzentration und Verträglichkeit von Sulfamethylphenylpyrazol beim Hund

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Olaf Loge
Tierarzt aus Stettin

Berlin 1966
Journal-Nr. 540

Aus der Klinik und Poliklinik für kleine Haustiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. L. Felix Müller

Untersuchungen über Blutkonzentration und Verträglichkeit von Sulfamethylphenylpyrazol beim Hund

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Olaf Loge
Tierarzt aus Stettin

Berlin 1966
Journal-Nr. 540

Gedruckt mit Genehmigung der
Veterinärmedizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Dekan: Prof. Dr. J. Boch
Referent: Prof. Dr. L. F. Müller
Korreferent: Prof.Dr. H. Kewitz

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 7. 66
Tag der Promotion: 1.8.66

Inhaltsübersicht

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	2
I. Sulfamethylphenylpyrazol	2
1. Chemische und physikalische Eigenschaften	2
2. Bisherige Untersuchungen	2
II. Bedeutung der Blutkonzentrationsbestimmung	8
C. Eigene Untersuchungen	11
I. Versuchsmaterial	11
II. Untersuchungsmethode	12
1. Prinzip der Methode	12
2. Erforderliche Reagentien	12
3. Ausführung der Sulfonamidbestimmung im Blut	13
III. Versuchsanordnung und Versuchsergebnisse	15
1. Eichkurve	15
2. Hauptversuche:	16
Blutgehaltsbestimmung nach einmaliger Applikation	
Blutghaltesbestimmung nach mehrmaliger Applikation	
Blutgehaltsbestimmung nach Überdosierungen	
Verträglichkeitsuntersuchungen	
3. Nebenversuch:	35
Abhängigkeit des Konzentrationsabfalls im Blut vom Alter der Hunde	
D. Besprechung der Ergebnisse	39
E. Zusammenfassung	47
F. Literaturverzeichnis	49
G. Tafelanhang	54

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546527_0096

A. Einleitung

Die Sulfonamide, die mit der Entdeckung des Penicillins und später der Breitbandantibiotika an Bedeutung verloren, werden heute wieder in steigendem Maße bei der Bekämpfung vieler Infektionskrankheiten eingesetzt.

Die unerwünschten und störenden Erscheinungen, wie Bakterienresistenz, Sensibilisierungen, Kreuzresistenzen, Darmfloraschädigungen beim Menschen nach Antibiotikatherapie, wurden nach Sulfonamidmedikation sehr viel seltener beobachtet. Die Tendenz der vermehrten therapeutischen Anwendung der Sulfonamide in der Veterinärmedizin ist nicht zuletzt auf die größere Wirtschaftlichkeit gegenüber den Antibiotika bei gleichem und teilweise besserem Effekt zurückzuführen.

Die Forschung bezüglich der Sulfonamide hat in den letzten Jahren zu den sogenannten Langzeitsulfonamiden geführt, die den Kurz- und Mittelzeitsulfonamiden gegenübergestellt werden. Für die Zuordnung zu einer dieser drei Gruppen ist die Serumspiegel-Halbwertzeit ausschlaggebend.

Das unter der Bezeichnung Vesulong$^{(R)}$ im Handel befindliche, von der Firma Ciba-AG, Basel, unter der Versuchsnummer 18 605 - Ba entwickelte Sulfamethylphenylpyrazol, wird als therapeutisch gut wirksames und gut verträgliches Langzeitsulfonamid deklariert.

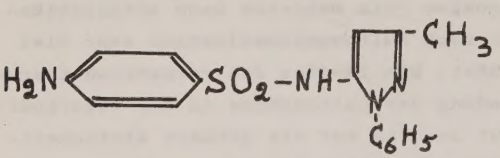
Mir wurde die Aufgabe gestellt, bei Hunden die Konzentration dieses Sulfonamids nach oraler und subkutaner Applikation im Blut zu bestimmen und die für die Therapie erforderlichen Dosen zu ermitteln. Außerdem sollte die Verträglichkeit untersucht werden, um die Gefährdung der Patienten bei eventuellen Überdosierungen abschätzen zu können.

B. Literaturübersicht

I. Sulfamethylphenylpyrazol (SMP)

1. Chemische und physikalische Eigenschaften

Bei dem zu prüfenden Sulfonamid handelt es sich um das 3 - (p - Amino - benzolsulfonamido) - 2 - phenyl - 5 methyl = pyrazol (Sulfamethylphenylpyrazol oder Sulfamethylphenazol) mit folgender Strukturformel:



Es ist eine weiße kristalline Substanz, deren Schmelzpunkt vom Hersteller mit 181 - 182 °C angegeben wird. Die Löslichkeit ist im wäßrigen Milieu stark vom pH-Wert abhängig. Bei zunehmendem pH-Wert ergibt sich ein Anstieg der Löslichkeit.

Für die Versuche wurden Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 g und eine 20 %ige Sulfamethylphenylpyrazollösung verwendet, in der das Sulfonamid zu 65 % als Kaliumsalz und zu 35 % als Natriumsalz vorliegt.

Das Sulfamethylphenylpyrazol wurde von der Firma Ciba unter der Nummer 18 605 - Ba entwickelt und ist für den veterinärmedizinischen Gebrauch als Vesulong ^{R} im Handel.

2. Bisherige Untersuchungen

Das Sulfamethylphenylpyrazol wurde erstmalig von NEIPP und Mitarbeitern (1958) an Mäusen, Kaninchen und Hunden untersucht. Sie ermittelten durch Versuche in-vitro und in-vivo eine bakteriostatische Wirkung gegen Pneumokokken, Staphylokokken, Streptokokken, Pasteurellen, Listerien und Escherichia coli.

Sie erwähnen besonders die sehr lang anhaltende und hohe Konzentration im Vollblut von Mäusen, Kaninchen und Hunden und führen diese teilweise auf die schnelle Penetration in die Erythrozyten zurück, als deren weitere Folge eine stark verzögerte Ausscheidung auftritt. Das schnelle Eindringen in die Erythrozyten ließe nicht den Schluß zu, daß SMP eine besonders hohe Gewebsaffinität besitze. Die Bestimmung der Konzentration in verschiedenen Organen der Maus ergab bei einer Blutkonzentration von 280 mg%

für die Leber	190 mg%
für die Nieren	180 mg%
für die Lunge	120 mg%
für die Muskulatur	90 mg%.

De FRENNE (1962) untersuchte den SMP-Gehalt im Blut des Schweines nach intramuskulärer und oraler Applikation verschieden hoher Dosen. Dabei ergaben sich als Durchschnittswerte von 9 Schweinen 3 Stunden nach intramuskulärer Applikation von 100 mg/kg Kgw. 16,4 mg% als Maximum, nach 24 Stunden 9,4 mg% und nach 48 Stunden 4,2 mg%.

KÖRNER (1962) führte Untersuchungen über die Sulfonamidblutkonzentration beim Schaf nach intramuskulärer Applikation von SMP durch und stellte gegenüber dem Schwein nach gleicher Dosis von 100 mg/kg Kgw. bedeutend höhere Werte fest. 48 Stunden nach der Injektion betrug die SMP-Blutkonzentration beim Schwein etwa ein Drittel der des Schafes.

SCHUBERT (1963) prüfte die Ausscheidung von SMP mit der Milch bei Mutterschweinen nach intramuskulärer Applikation von 50, 70 und 100 mg/kg Kgw. Die Maximalkonzentration in der Milch, die bei Dosen von 50 und 70 mg/kg Kgw. nach 3 Stunden, bei der Verabreichung von 100 mg/kg Kgw. nach 6 Stunden auftrat, betrug 17 % der Maximalkonzentration des Blutes. Das sind nach einer Dosis von 100 mg/kg Kgw. 2,61 mg%.

ARBEITER (1963) ermittelte die Durchlässigkeit der Schweineplazenta für SMP und fand Konzentrationen im Ferkelblut von mehr als 11 mg% 95 Minuten nach Verabreichung von 100 mg/kg Kgw. an das Muttertier. Die mittlere Konzentration an Sulfonamid im Ferkelblut gab Arbeiter (1963) mit 66,6 % der mütterlichen Blutwerte an.

LÜDECKE (1963) injizierte Pferden SMP intravenös und bestimmte die Blutkonzentration. Es erhielten 5 Pferde 100 mg/kg Kgw. 24 Stunden nach der Applikation betrug die Blutkonzentration 6,1 mg %, nachdem sie unmittelbar nach der intravenösen Injektion 20 mg% betragen hatte. Nachdosierungsversuche mit 50 mg/kg Kgw. nach 24 Stunden bei zwei Pferden und mit zweimal 50 mg/kg Kgw. nach 24 und 48 Stunden an 9 Pferden ergaben, daß ein geforderter Mindestblutspiegel von 5 mg% über 60 Stunden mit einer Nachdosierung und über 80 Stunden mit zweimaliger Nachdosierung aufrechterhalten werden konnte.

Als Nebenerscheinungen führte Lüdecke eine Verminderung des Hämoglobingehaltes bis auf 20 % bei 75 % der Versuchstiere an.

ZELLER und LÜDECKE (1964) ermittelten neben den Vollblutkonzentrationen auch den Gehalt an SMP in der Synovia bei Pferden. 1 Stunde nach der intravenösen Injektion von 100 mg/kg Kgw. fanden sie im Blut eine Konzentration von 20 mg% gegenüber 14 mg% in der Synovialflüssigkeit. Nach etwa 2 Stunden bestand ein Verteilungsgleichgewicht und 6 Stunden nach der Applikation lag der in der Synovia gefundene Wert eindeutig über dem Blutwert.

MÜLLER (1965) machte Versuche zur oralen Applikation von SMP an Mastschweinen bei Gruppenfütterung und kam zu dem Ergebnis, daß der oralen Sulfonamidverabreichung an Gruppen von Schweinen zu therapeutischen Zwecken eine erhebliche Unzulänglichkeit beigemessen werden muß, da von bis zu 44,44 % der Tiere die therapeutische

Sulfonamidmindestblutspiegelhöhe von 5 mg% über 16 Stunden nicht erreicht wurde.

KRAATZ (1965) führte Untersuchungen über die Verträglichkeit und die Wirkstoffkonzentration in Vollblut, Blutplasma und Milch nach parenteralen und enteralen Gaben von SMP beim Rind durch. Er bezeichnet die systemische und lokale Verträglichkeit des Vesulong(R) als gut. Er empfiehlt eine intravenöse Initialdosis in Höhe von 100 mg/kg Kgw. und zweimalige orale Nachdosierung nach jeweils 24 Stunden mit 50 mg/kg Kgw. als besonders günstig hinsichtlich der Sulfonamidkonzentration im Plasma. Mit diesem Dosierungsschema konnte er über 72 Stunden einen Wert von mehr als 5 mg% sowohl im Vollblut, als auch im Blutplasma aufrechterhalten. Die Durchschnittswerte 24 Stunden nach der Applikation des 1., 2. und 3. Applikationstages ergaben für Vollblut 11,0 mg% und für das Plasma 10,0 mg%. Die Sulfonamidkonzentrationen in der Milch lagen wesentlich niedriger als im Vollblut und im Blutplasma. Der prozentuale Anteil zu den Blut- und Plasmawerten schwankte 1 Stunde nach den Sulfonamidgaben zwischen 3,4 % und 17,1 % und war in seiner Höhe abhängig von der Dosis.

Die Untersuchungen von Austin und Kelly ät SMP sind mir erst nach Abschluß meiner eigenen Versuche bekannt geworden.

AUSTIN und KELLY (1966) bestimmten den Konzentrationsverlauf von SMP im Blut von Schweinen, Pferden, Hunden, Kälbern und Rindern nach oraler, subkutaner und intravenöser Applikation verschieden hoher Dosen. Bei Rindern wurde auch die Konzentration in der Milch untersucht. Es soll hier nur auf die Untersuchungen am Hund eingegangen werden.

Nach oraler Applikation von 220 mg/kg Kgw. ergaben die Mittelwerte von 8 Hunden nach 2 Stunden eine Konzentration von 8,75 mg%, nach 24 Stunden ein Maximum von 23,3 mg%, nach 48 Stunden 16,25 mg% und nach 96 Stunden noch 6,25 mg%.

Bei 2 Hunden wurden nach oraler Applikation von 110 mg/ kg Kgw. SMP als Mittelwerte 2 Stunden nach Versuchsbeginn 13,5 mg%, nach 6 Stunden ein Maximum von 18,75 mg% und nach 48 Stunden noch 6,25 mg% gemessen, so daß der auch von diesen Autoren angenommene therapeutische Mindestblutspiegel von 5 mg% über 46 Stunden aufrechterhalten werden konnte. An 2 weitere Hunde wurden 77 mg/ kg Kgw. verabreicht, die nach 2 Stunden bei einem einen Blutspiegel von 13,0 mg% und bei dem anderen von 0,0 mg% erzeugten. Ein Maximum trat beim ersten Hund nach 6 Stunden mit 15,25 mg%, beim zweiten mit 14,5 mg% nach 24 Stunden auf. 48 Stunden post applicationem wurden 7,5 mg% und 8,5 mg% gemessen.

6 Hunden wurden 220 mg/ kg Kgw. SMP intravenös injiziert. Die Mittelwerte ergaben 1 Stunde nach der Injektion eine Konzentration von 65,75 mg% im Blut, die den Maximalwert darstellt, nach 48 Stunden 38, 0 mg% und nach 120 Stunden noch 8,25 mg%, so daß die Blutkonzentration 5 Tage mehr als 5 mg% betrug.

An 2 Hunde wurde eine Dosis von 110 mg/kg Kgw. verabreicht, die bei beiden Hunden etwa gleichhohe Konzentrationen im Blut bewirkte. Die Mittelwerte ergaben 2 Stunden post injektionem 23 mg% als Maximum, nach 48 Stunden 11,0 mg% und nach 78 Stunden 6,0 mg%, so daß also 78 Stunden die Konzentration über 5 mg% betrug, da man annehmen kann, daß unmittelbar nach der intravenösen Injektion eine maximale Konzentration im Blut auftritt, so daß das gemessene Maximum nicht dem tatsächlichen entspricht.

Die Autoren betonen, daß nach diesen Dosen keine Unverträglichkeit beobachtet wurde.

An 4 Hunden führten sie Nachdosierungsversuche mit einer Initialdosis von 35 mg/kg Kgw. und einer Erhaltungsdosis von 17,5 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol nach 24 und 48 Stunden bei oraler Applikation durch. Aus den Mittelwerten geht hervor, daß 4 Stunden nach

der Applikation 5,75 mg% erreicht waren, 6 Stunden p.a. ein Maximum in Höhe von 8,0 mg% auftrat und 26 Stunden nach Versuchsbeginn noch 5,75 mg% gemessen wurden. Die zu diesem Zeitpunkt applizierte Erhaltungsdosis von 17,5 mg/kg Kgw. bewirkte einen Anstieg auf ein Maximum von 8 mg% 30 Stunden nach Versuchsbeginn, also 6 Stunden nach Verabreichung der Erhaltungsdosis. 48 Stunden nach Versuchsbeginn betrug die Konzentration 6,0 mg%, die zweite Erhaltungsdosis ließ den Wirkstoffgehalt wieder auf 7,5 mg% ansteigen, der 72 Stunden nach Versuchsbeginn 6,25 mg% betrug. Damit betrug die Konzentration nach diesem Dosierungsschema über 68 Stunden mehr als 5 mg%. Bemerkenswert ist, daß erhebliche individuelle Schwankungen der Konzentration bei gleicher Dosis auftraten, obwohl alle verwendeten Hunde Greyhounds waren, also der gleichen Rasse angehörten und damit doch ein homogenes Versuchsmaterial bildeten.

GAGLIARDI (1964) berichtet über Therapieerfolge mit Vesulong (R) bei verschiedenen Geflügelarten, besonders Zuchthühnern im Mindestalter von 3 Monaten mit Coryza, CRD und infektiöser Bronchitis in akutem, subakutem und chronischem Stadium. Sie erhielten zur Desinfektion der oberen Atemwege Bradonit im Trinkwasser. Dann wurde Vesulong je nach Gewicht der Tiere in Dosen von 0,3 - 3 ml i.m. verabreicht. Eine Wiederholung erfolgte in Abständen von 36 und 48 Stunden, in schweren Fällen bis zu viermal.

Gegenüber der mit Antibiotika behandelten Kontrollgruppe ergab sich ein höherer Prozentsatz positiv reagierender Tiere, und die Verluste waren erheblich geringer. Außerdem zeigte die Vesulong (R)-Gruppe ein auffallend überlegenes Körperwachstum, eine um 7 % erhöhte Eiproduktion und eine um 5 % größere Fruchtbarkeitsrate.

MÜLLING, KRAATZ und RICHTER berichten neben Verträglichkeitsprüfungen und Blut- und Plasmakonzentrationsbestimmungen mit SMP bei Rindern, Kälbern, Schafen und Schweinen über den therapeutischen Wert des Vesulong (R). Es

wurde beim Rind bei der Behandlung von Mastitiden, Pneumonie, Reticulitis traumatica, Peritonitis, Panaritium, Enteritis unbekannter Genese, Retentio secundinarium mit gestörtem Allgemeinbefinden und puerperalen Intoxikationen eingesetzt. Die Therapieerfolge waren mit Ausnahme der Behandlung der akuten Mastitiden gut.

Beim Schwein wurde Vesulong (R) erfolgreich bei der Behandlung von Panaritium, Enteritis, Puerperalsepsis, Infektion nach Kastrationen und Listeriose eingesetzt. Pneumonien konnten nicht überzeugend mit Sulfamethylphenylpyrazol beeinflußt werden.

Beim Kalb sahen die Autoren Therapieerfolge mit Vesulong (R) bei Enteritiden und Pneumonien, nicht dagegen bei Kälberlähme.

Es wird darauf hingewiesen, daß in einigen Fällen auch Dosierungen, die einen Blutspiegel von 2 - 3 mg% bewirkten, gut wirksam waren.

II. Bedeutung der Blutkonzentrationsbestimmung

Die Pharmakodynamik der Sulfonamide beruht auf einer bakteriostatischen Wirkung, die von WOODS (1940) und FILDES (1940) als antagonistischer Effekt gegenüber der p - Aminobenzolsäure, die KÜHN als Vitamin H bezeichnete, erkannt wurde. Die enge chemische Verwandtschaft der p - Aminobenzoesäure mit den Sulfonamiden führt zu einer kompetitiven Konkurrenz.

p - Aminobenzoesäure

Formel der Sulfonamid-N^1-Derivate.

Ausschlaggebend für den Erfolg der Sulfonamidtherapie ist eine genügend hohe Wirkstoffkonzentration am Aufenthaltsort der Bakterien. DECHANT (1949) führt an, daß die Affinität des Bakterienkörpers zur p - Aminobenzoesäure etwa 200 mal größer ist als zu den Sulfonamiden. Nach IVANOVICS (1942) ist der Grad der Affinität je nach Derivat sehr verschieden.

Voraussetzung für eine erfolgreiche Sulfonamidtherapie ist daher die Einwirkung der Sulfonamide in ausreichender Menge über eine genügend lange Zeit auf die Bakterien im Krankheitsherd. Das Blut hat, abgesehen von lokalen Behandlungen, bei der Erfüllung dieser Voraussetzungen die Aufgabe des Transportes der Sulfonamide zum Infektionsherd. Die Affinität der verschiedenen Gewebe zu den Sulfonamiden ist unterschiedlich. EGGER (1945) führt an, daß die Verteilung im Gewebe von dem jeweils verwendeten Sulfonamid und auch von artspezifischen und individuellen Eigenschaften abhängt. Der Gewebsspiegel schwankt zwischen 30 - 80 % des Blutspiegels (DOMAGK 1958). Zwischen Blut- und Gewebskonzentration besteht ein bestimmtes Verhältnis. Beide ändern sich gleichlinig.

Der Grad der Diffusion eines Sulfonamids in die Gewebe ist neben der Konzentration im Blut auch weitgehend von seiner Eiweißbindung und Molekülgröße abhängig.

Die Sulfonamidblutkonzentration allein kann also kein Maßstab für eine absolut sichere Aussage über den therapeutischen Effekt eines Sulfonamids sein, da dieser ja entscheidend von der Gewebskonzentration abhängt.

Die Messung des Sulfonamidgehalts im Gewebe ist aber am lebenden Versuchstier nur nach chirurgischen Eingriffen möglich, die eine nicht unerhebliche Belastung für das Tier darstellen. Daher muß man sich gewöhnlich darauf beschränken, die Blutkonzentration zu bestimmen und von dieser auf die ungefähre Gewebskonzentration zu schließen.

KILLIAN(1951) führt an, daß der Blutspiegel als Richtmaß für die Gewebskonzentration besonders für gut durchblutetes Gewebe herangezogen werden kann, so daß ein ausreichender Blutspiegel die Mindestforderung zur Sicherung der therapeutischen Wirkung darstellt.

Die für die therapeutische Wirksamkeit erforderliche Höhe des Sulfonamidgehaltes im Blut hängt von der Tierart, der individuellen Reaktionslage des Patienten, dem verwendeten Sulfonamid, der Virulenz und dem Sitz der Erreger und dem Stadium der Infektion ab.

NEIPP und Mitarbeiter (1958) weisen darauf hin, daß nicht die absolute Höhe der Blutkonzentration die chemotherapeutische Wirksamkeit einer Verbindung bestimmt, sondern daß für die einzelnen Sulfonamide unterschiedliche Schwellenkonzentrationen vorliegen.

Wesentlicher als die Höhe des Blutspiegels ist für die Zusammenhänge zwischen Blutkonzentration und Heileffekt die Einwirkungsdauer, also das "Blutkonzentration-Zeit-Produkt", wonach verhältnismäßig niedrige Blutkonzentrationen zur gleichen therapeutischen Wirkung führen, wenn sie über längere Zeit aufrechterhalten werden wie hohe, während kurzer Zeit einwirkende Konzentrationen (NEIPP und MAYER 1957). Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Konzentration hoch genug sein muß, eine Resistenzentwicklung zu verhindern. Nach SCHOLTAN (1961) ist für die therapeutische Wirksamkeit der Sulfonamide neben ihrer Verteilung im Organismus auch die Bindung an die Eiweißkörper des Blutes von Bedeutung, da die Sulfonamide in der an Eiweiß gebundenen Form bakteriostatisch inaktiv sind (DAVIS 1942).

Für die Haussäugetiere wird allgemein ein Sulfonamidgehalt von 5 mg% im Blut als Mindestkonzentration, die noch eine therapeutische Wirksamkeit erwarten läßt, angesehen, wenn sie über 3 - 4 Tage aufrechterhalten wird (WELCH und Mitarbeiter 1946, MACLAY und SALVIN 1947, MAKSIC 1947, SCHROEDER und Mitarbeiter 1948, SCHULZE 1950, FLORESTANO und BAHLER 1952, EGYED und MILKOWICH 1952, SCHEBITZ 1953).

C. Eigene Untersuchungen

I. Versuchsmaterial

Die Versuche wurden an 33 klinisch gesunden Hunden durchgeführt, von denen 18 1 mal in den Versuch genommen wurden, 11 2 mal und 4 Hunde 3 mal. Der Zeitraum zwischen den Versuchen am gleichen Hund betrug mindestens 15 Tage.

In der Tabelle 1 sind Rasse, Alter, Geschlecht, Gewicht und die Anzahl der an den einzelnen Hunden vorgenommenen Versuche angegeben.

Nr.d. Hunde	Alter	Geschlecht	Rasse	Gewicht in kg.	Anzahl d.Vers.
1	9 M.	weiblich	SH.-Bast.	21,0	2
2	9 M.	weiblich	SH.-Bast.	15,5	2
3	6 J.	weiblich	SH.-Bast.	22,0	2
4	1 J.	weiblich	SH.-Bast.	18,7	2
5	9 M.	weiblich	SH.-Bast.	12,5	2
6	6 J.	männlich	SH.-Bast.	27,7	2
7	6 J.	männlich	SH.-Bast.	30,0	3
8	3 J.	männlich	SH.	38,0	1
9	5 J.	weiblich	SH.	27,5	1
10	4 J.	weiblich	SH.	33,0	1
11	7 J.	männlich	SH.-Bast.	23,0	2
12	1 J.	männlich	SH.-Bast.	21,0	1
13	1 J.	männlich	Spitz-Bast.	6,6	2
14	1 J.	weiblich	Spitz-Bast.	6,3	2
15	2 J.	männlich	Spitz-Bast.	7,5	1
16	2 J.	weiblich	Spitz-Bast.	5,9	2
17	2 J.	weiblich	Terr.-Bast.	6,5	1
18	1 J.	weiblich	Terr.-Bast.	6,7	1
19	1 J.	weiblich	Terr.-Bast.	6,4	1
20	1 J.	weiblich	Terr.-Bast.	5,5	1
21	1 J.	männlich	SH.-Bast.	17,0	1
22	1 J.	männlich	SH.-Bast.	18,5	1
23	1 J.	weiblich	Terr.-Bast.	5,3	1
24	7 W.	männlich	Terr.-Bast.	2,0	1
25	12 W.	weiblich	Spitz-Bast.	3,1	1
26	12 W.	weiblich	Spitz-Bast.	2,1	1
27	4 W.	männlich	Terr.-Bast.	1,1	1
28	2 J.	männlich	Beagle	17,0	1
29	4 W.	männlich	Terr.-Bast.	0,9	3
30	4 W.	weiblich	Terr.-Bast.	0,7	3
31	4 W.	männlich	Terr.-Bast.	0,8	3
32	4 W.	weiblich	Terr.-Bast.	0,8	2
33	4 W.	weiblich	Terr.-Bast.	1,1	1

II. Untersuchungsmethode

1. Prinzip der Methode

Dieses besteht im wesentlichen darin, daß die Sulfonamide durch Behandlung mit Na-Nitrit und Salzsäure in die entsprechende Diazo-Verbindung umgewandelt werden. Nach Zugabe eines geeigneten Kupplungsreagens wird diese in einen Farbstoff übergeführt, dessen Intensität direkt proportional dem Sulfonamidgehalt der Probe ist und kolorimetrisch gemessen werden kann.

KREBS und FRANKE (1939), sowie NIEMAND (1943) wiesen darauf hin, daß diese Nachweismethode keineswegs spezifisch für Sulfonamide ist, sondern auch andere Stoffe mit aromatischen Aminogruppen wie z.B. Trypaflavin, Rivanol oder die Lokalanaesthetika Anaesthesin, Novocain, Tutocain oder nach Hydrolyse Mittel wie Atebrin und Phenazetin in Farbstoffe überführt werden können.

2. Erforderliche Reagentien

a) Heparin-Natrium
als Antikoagulans

b) Ein Säuregemisch aus 120 ml 10 %iger Trichloressigsäure und 100 ml 1 n-Salzsäure zur Füllung des Bluteiweißes.

c) Eine 0,1 %ige wäßrige Lösung von Natriumnitrit zur Diazotierung.
Diese Lösung ist bei Zimmertemperatur unbeständig und muß daher täglich neu hergestellt werden.

d) Eine 0,5 %ige Lösung von Sulfaminsäure zur Zerstörung der überschüssigen salpetrigen Säure.

e) Eine 0,1 %ige Lösung von α-Naphtylaethylen-diamin-dihydrochlorid als Kupplungsreagens.

3. Ausführung der Sulfonamidbestimmung im Blut

Die Bestimmung der Sulfonamidkonzentration erfolgte nach der von PADOWETZ, SCHMID und DRUEY (1964) modifizierten Methode nach BRATTON und MARSHALL (1939).

Mit dieser Methode wird der azetylierte Anteil des Sulfonamids, der bakteriostatisch unwirksam ist (HECHT 1949), nicht erfaßt. Die Ansichten über die Befähigung des Organismus des Hundes zur Azetylierung sind in der Literatur unterschiedlich. Nach HECHT (1949) ist die Azetylierung beim Hund sehr gering. Dagegen stellten KREBS, SYKES und BARTLEY (1947) fest, daß der Hund neben einem azetylierenden ein deazetylierendes System besitze, von deren Aktivität das Gleichgewicht zwischen Sulfonamid und Azetylsulfonamid abhänge.

MARSHALL (1954) gelang es bei Versuchen am Hund nicht, mit den gegenwärtigen Methoden eine Azetylierung der Sulfonamide festzustellen.

Beschreibung der Methode

In 5 ml Aqua dest. wird 1 ml mit Heparin-Natrium ungerinnbar gemachtes Blut pipettiert. Dabei ist darauf zu achten, daß das Blut so langsam aus der Pipette läuft, daß keine Reste an der inneren Wandung der Pipette haften bleiben. Nach vollständiger Hämolyse wird das Bluteiweiß durch Zusatz von 10 ml eines Trichloressigsäure-Salzsäuregemisches gefällt. Nach gutem Durchmischen und kurzem Stehenlassen werden die Füllungsprodukte mit Hilfe eines trockenen Filterpapiers abgetrennt. Das Filtrat muß absolut klar sein. Ist das nicht der Fall, muß nochmals filtriert werden.

5 ml des Filtrats wurden in ein 20 ml Meßkölbchen pipettiert. Die Originalvorschrift verlangt, 10 ml Meßkölbchen zu verwenden. Der Anlaß zu diesem von der Originalvorschrift abweichenden Verfahren war die Instabilität der Farblösungen bei Sulfonamidkonzentrationen über 10 mg%, die bei der Ermittlung der Eichkurve beobachtet wurde.

Vom Hersteller des Sulfamethylphenylpyrazols, der Ciba AG in Basel, zu deren Mitarbeitern die oben erwähnten Herren Padowetz und Schmid gehören, wurde dazu mitgeteilt, daß es sich bei der Instabilität des Farbstoffes zweifellos um ein Löslichkeitsphänomen handele, das durch allmähliches Ausflocken des Azofarbstoffes bedingt sei. In der Originalvorschrift werde daher bewußt für die Eichkurve nur ein Bereich von 2 - 10 mg% empfohlen. Für höhere Konzentrationen müßten größere Verdünnungen vorgenommen werden.

Den 5 ml des Filtrats wird 1 ml einer 0,1 %igen Natriumnitritlösung zugesetzt, durch die das vorhandene Sulfonamid diazotiert wird. Nach kräftigem Schütteln und 5 Min. langem Stehenlassen wird überschüssiges Nitrit durch Zugabe von 1 ml 0,5 %iger Sulfaminsäurelösung zerstört. Der entstehende Stickstoff ist durch kräftiges Schütteln zu entfernen.

Nach 1 Min. setzt man 1 ml der 0,1 %igen Kupplungskomponente (α - Naphtyl-aethylen-diamin-dihydrochlorid) zu. Es entsteht ein rotvioletter Azofarbstoff, dessen Intensität von dem Sulfonamidgehalt des zu untersuchenden Materials abhängt. Nach kräftigem Schütteln wird 10 Min. gewartet. In dieser Zeit nimmt die Intensität der Farbstofflösung zu.

Anschließend werden 10 ml absoluter Aethylalkohol zugesetzt. Nach der Originalvorschrift sind dem Gemisch 2 ml Aethanol zuzusetzen. (Die Begründung für diese Abweichung ist oben gegeben worden). Nach gutem Schütteln zur Auflösung des Farbstoffes ist die Farblösung zur photometrischen Messung fertiggestellt. Alle Messungen wurden innerhalb von 20 Min. nach der Alkoholzugabe durchgeführt. Prüfungen haben ergeben, daß mindestens für diese Zeit die Intensität der Farblösungen konstant ist.

Das verwendete Säuregemisch aus 120 ml einer 10 %igen Trichloressigsäure und 100 ml einer 1 n - Salzsäure und die Natriumnitritlösung wurden täglich angesetzt.

Die Lösungen der Sulfaminsäure und der Kupplungskomponente wurden wöchentlich frisch mit Aqua dest. angesetzt und nachts im Kühlschrank aufbewahrt, vor der Verwendung jedoch auf Zimmertemperatur erwärmt. Die Lösung der Kupplungskomponente wurde durch Aluminiumfolie vor Lichteinwirkung geschützt.

Die kolorimetrischen Messungen wurden am Zeiss-Photometer Elko II mit dem Filter S 55 E, das einer Wellenlänge von 550 mu entspricht, bei Zimmertemperatur durchgeführt. Die maximale Absorption ist bei etwa 546 mu zu erwarten. Das verwendete Zeiss-Filter S 55 E liegt dieser Wellenlänge am nächsten.

Die verwendeten Küvetten hatten eine Schichtdicke von 10,0 mm. Als Bezugslösung diente eine nach dieser Vorschrift behandelte Probe, der jedoch die Kupplungskomponente nicht zugesetzt wurde. Der so erhaltene Leerwert hatte eine gelbliche Färbung, die mit steigendem Sulfonamidgehalt intensiver wurde.

III. Versuchsanordnung und Versuchsergebnisse

1. Eichkurve

Zur Aufstellung der Eichkurve wurden unabhängig voneinander 4 Stammlösungen mit 20 mg% Sulfonamidgehalt und daraus 10 Meßreihen mit 12 Konzentrationen zwischen 1 mg% und 20 mg% hergestellt. Zur Stammlösungsbereitung wurde 0,1 g Sulfamethylphenylpyrazol in wenigen ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gelöst und bis zum Volumen von 500 ml mit destilliertem Wasser aufgefüllt. Aus dieser Lösung wurden Verdünnungen von 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 16 und 20 mg% hergestellt und durch insgesamt 120 Messungen die zu den einzelnen Konzentrationen gehörenden Extinktionswerte ermittelt, indem die

Verdünnungen mit bekanntem Sulfonamidgehalt nach der oben beschriebenen Methode behandelt und kolorimetriert wurden.

Die Werte wurden in ein Koordinatensystem eingetragen und zu einer stetig verlaufenden Kurve verbunden. Unter der Voraussetzung, daß diese Kurve durch den Koordinatenursprung geht, läßt sich die Eichkurve mathematisch als Gleichung

$$y = a \cdot x$$

ausdrücken. Der Wert a wurde nach der Formel

$$a = \frac{\sum x_i \cdot y_i}{\sum x_i^2}$$

errechnet und beträgt 0,027, so daß die Eichkurve eine Gerade der Gleichung

$$y = 0{,}027 \cdot x$$

ist. Es wurde angenommen, daß die Eichkurve bei Konzentrationen über 20 mg% weiter linear verläuft.

Die in dieser Arbeit angegebenen Sulfonamidkonzentrationen im Blut wurden durch Division der Extinktionswerte durch den Eichfaktor 0,027 errechnet.

2. Hauptversuche

Nach oraler und subkutaner Applikation von Sulfamethylphenylpyrazol wurden Messungen der Konzentration dieses Sulfonamids im Blut durchgeführt. Das Präparat wurde in Form von Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 0,5 g, Mengen unter 0,5 g als Reinsubstanz in Gelatinekapseln für die orale und als 20 %ige Lösung für die subkutane Applikation verwendet.

Die Hunde waren mit Ausnahme der Welpen zum Zeitpunkt der Sulfonamidgaben nüchtern. Blut wurde bei den Welpen aus der Vena jugularis, bei den übrigen Hunden aus der Vena cephalica antebrachii entnommen.

Vor Verabreichung des Sulfonamids wurde bei den Versuchstieren eine Blutprobe entnommen und der Nullwert bestimmt. Er lag bei allen verwendeten Hunden zwischen 0 und 0,5 mg%. Das Vorhandensein dieser geringen Mengen eines diazotierbaren Stoffes vor der Sulfonamidapplikation wurde bei den Konzentrationsangaben nicht berücksichtigt.

Erster Hauptversuch

10 Hunde erhielten oral je 100 mg/kg Kgw. SMP. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt und in den Abbildungen 2 und 3 graphisch dargestellt.

Die Mittelwerte dieses Versuches zeigen, daß 3 Stunden nach der Applikation eine Konzentration von 15,9 mg% im Blut erreicht war, nach 9 Stunden ein Maximum von 16,2 mg% auftrat und nach 48 Stunden die geforderte Mindestkonzentration von 5 mg% noch nicht unterschritten war.

Es konnte also mit einer Dosis von 100 mg/kg Kgw. nach oraler Applikation eine Blutkonzentration von mindestens 5 mg% über 45 Stunden gemessen werden. Der Verlauf der Blutkonzentrationskurve (Abb. 14) zeigt jedoch, daß der Wirkstoffgehalt tatsächlich länger als 48 Stunden über 5 mg% betragen hat, so daß der Blutspiegel, nach dem Kurvenverlauf beurteilt, mindestens für 48 Stunden einen therapeutischen Effekt erwarten läßt.

Tabelle 2

Nd. Nr.	Stunden nach Versuchsbeginn 1	3	6	9	12	24	36	48	72
1	6,6	17,6	19,1	19,9	18,1	16,0	11,1	6,9	2,8
2	7,6	15,3	19,4	20,0	17,4	12,1	9,8	7,3	4,9
3	8,6	15,0	16,5	14,5	13,6	10,7	8,2	7,2	3,3
4	9,6	16,8	17,4	17,0	15,7	12,9	10,2	8,5	4,1
7	2,3	15,5	21,4	21,6	19,8	18,2	15,8	12,0	5,0
8	0,2	3,1	8,4	13,2	19,1	16,3	13,7	9,4	5,5
9	0,0	3,1	6,9	8,4	9,4	9,3	9,1	7,7	3,4
10	3,6	12,1	13,2	12,6	12,3	9,6	7,3	4,8	1,8
11	4,0	16,6	16,7	17,4	15,1	13,7	12,1	11,0	6,8
12	0,0	1,6	5,3	17,7	18,3	15,8	12,2	9,2	5,1
M.W.	4,3	15,9	14,5	16,2	15,9	13,5	11,0	8,4	4,3

Blutkonzentrationen in mg% nach einmaliger oraler Gabe von 100 mg/kg Kgw. SMP.

Zweiter Hauptversuch

10 Hunde erhielten subkutan je 100 mg/kg Kgw. SMP. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefaßt und in den Abbildungen 4 und 5 graphisch dargestellt.

Die Mittelwerte dieses Versuches zeigen, daß 1 Stunde nach der Injektion eine Konzentration von 13,3 mg% im Blut erreicht war, nach 6 Stunden ein Maximum von 19,7 mg% auftrat und nach 48 Stunden die als therapeutisch noch wirksam angenommene Konzentration von 5 mg% gut aufrechterhalten wurde.

Mit einer Dosis von 100 mg/kg Kgw. konnte also nach subkutaner Applikation eine Konzentration des Wirkstoffes im Blut von 5 mg% über 48 Stunden aufrechterhalten werden.

Tabelle 3

Hd. Nr.	Stunden nach Versuchsbeginn 1	3	6	9	12	24	36	48	72
13	12,1	17,3	15,1	14,8	13,4	11,7	7,5	5,0	1,4
14	17,8	19,6	18,8	16,5	15,8	14,0	7,9	6,6	1,3
15	15,9	23,0	20,4	20,4	18,5	15,6	9,8	6,7	1,6
16	14,5	21,1	19,3	18,9	18,9	16,3	10,7	6,9	1,9
17	19,3	22,7	23,1	18,5	18,3	13,3	6,7	3,4	0,4
18	16,1	19,6	17,6	16,7	14,1	12,2	6,4	4,9	1,4
19	14,4	21,3	21,5	18,9	17,2	12,6	7,5	4,3	1,0
20	15,2	19,8	19,3	18,7	16,7	12,2	6,7	3,9	0,6
21	4,5	16,1	22,7	21,5	20,7	17,2	12,8	10,5	5,2
22	3,1	12,4	19,3	20,6	20,0	17,6	14,2	12,8	5,0
M.W.	13,3	19,3	19,7	18,6	17,4	14,27	9,0	6,5	2

Blutkonzentrationen in mg% nach einmaliger subkutaner Gabe von 100 mg/kg Kgw. SMP.

Dritter Hauptversuch

4 Hunde erhielten eine Initialdosis von 100 mg/kg Kgw. und nach 48 Stunden eine Erhaltungsdosis von 50 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol per os. Es wurden die in Tabelle 4 aufgeführten Konzentrationen gemessen, die in Abbildung 6 graphisch dargestellt sind.

Die Mittelwerte lassen erkennen, daß nach 3 Stunden eine Konzentration von 14,7 mg% erreicht war, nach 9 Stunden ein Maximum von 19,7 mg% auftrat und nach 48 Stunden noch 10,2 mg% gemessen wurden. Unmittelbar nach der Blutentnahme für den 48-Stunden-Wert, also zu Beginn des 3. Tages, wurde die Erhaltungsdosis von 50 mg/kg Kgw. per os appliziert. Nach 3 Stunden war ein Maximum von 17,5 mg% erreicht und 48 Stunden nach der zweiten Applikation waren noch 6,7 mg% Sulfonamid im Blut.

Somit konnte mit einer Initialdosis von 100 mg/kg Kgw. und einer nach 48 Stunden erfolgten Nachdosierung von 50 mg/kg Kgw. die geforderte Mindestkonzentration von 5 mg% über 96 Stunden, also 4 Tage, aufrechterhalten werden.

Auffallend ist, daß der Hund Nr. 5 24 Stunden nach der ersten und 12 Stunden nach der zweiten Applikation einen wesentlich schnelleren Abfall der Blutkonzentration aufweist, als die anderen in diesem Versuch verwendeten Hunde. Bei diesem Tier handelt es sich um einen 8 Monate alten Schäferhundbastard. Die drei anderen Versuchstiere sind Schäferhundbastarde im Alter von 7 Jahren (Nr. 11) und 6 Jahren (Nr. 6 und 7).

Tabelle 4

Nr. des Hd.	↓Zeitpunkt der Applikation															
	1. Tag						2. Tag		3. Tag					4. Tag		5. Tag
	Stunden nach Versuchsbeginn															
	1	3	6	9	12	24	36	48↓	51	54	57	60	72	84	96	120
5	4,1	14,1	17,4	18,5	17,0	11,9	6,5	4,5	12,1	11,9	10,9	9,4	6,4	3,8	1,1	0,0
6	1,9	12,1	19,3	21,1	16,7	15,3	14,2	13,1	16,1	19,6	16,6	15,9	13,5	11,5	9,0	3,6
7	0,0	15,8	21,1	21,4	19,6	18,1	15,6	11,8	21,6	18,2	17,3	16,2	13,3	10,5	9,2	4,0
11	4,6	16,7	16,9	17,6	15,4	13,7	12,3	11,3	18,4	18,9	15,7	14,9	13,4	10,6	7,4	2,3
M.W.	2,7	14,7	18,7	19,7	17,2	14,8	12,2	10,2	17,5	17,2	15,1	14,1	11,7	9,1	6,7	2,5

Blutkonzentration in mg% nach einer ID von 100 mg/kg Kgw. SMP per os und einer ED von 50 mg/kg Kgw. nach 48 Stunden.

Vierter Hauptversuch

4 Hunde erhielten eine Initialdosis von 100 mg/kg Kgw. SMP per os und nach 48 Stunden und 96 Stunden je eine Erhaltungsdosis von 50 mg/kg Kgw. Die Ergebnisse dieses Versuches sind in Tabelle 5 aufgeführt und in der Abbildung 7 graphisch dargestellt. Die Mittelwerte aus diesen Versuchen ergeben, daß nach 1 Stunde 8,5 mg% erreicht sind und damit die Mindestkonzentration von 5 mg% überschritten ist. Nach 9 Stunden tritt ein Maximum von 18,4 mg% auf, und nach 48 Stunden werden noch 8,3 mg% aufrechterhalten. Nach Applikation der 1. Erhaltungsdosis von 50 mg/kg Kgw. tritt 3 Stunden post applicationem eine Konzentration von 16,2 mg% auf, nach 9 Stunden ist ein Maximum von 16,3 mg% erreicht. Der Sulfonamidgehalt fällt dann gleichmäßig ab und erreicht 48 Stunden nach Verabreichung der Erhaltungsdosis einen Wert von 6,4 mg%. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte die zweite Nachdosierung mit 50 mg/kg Kgw., und 3 Stunden später wurden 14,9 mg% gemessen. Der 48 Stunden nach der zweiten Applikation ermittelte Durchschnittswert ergab 5,2 mg%.

Somit konnte durch Applikation einer Initialdosis von 100 mg/kg Kgw. und Erhaltungsdosen von je 50 mg/kg Kgw. nach 48 und 96 Stunden das therapeutische Minimum von 5 mg% über 6 Tage aufrechterhalten werden. Die Maxima nach der Initialdosis und den zwei Erhaltungsdosen betrugen 18,4 mg%, 16,3 mg% und 14,9 mg%, lassen also eine leicht abnehmende Tendenz erkennen.

Tabelle 5

Nr. der Hd.	↓Zeitpunkt der Applikation														
	1. Tag						2. Tag		3. Tag					4. Tag	
	Stunden nach Versuchsbeginn														
	1	3	6	9	12	24	36	48↓	51	54	57	60	72	84	96↓
1	6,7	18,2	19,4	20,1	18,4	16,9	12,1	7,5	18,5	18,7	17,2	15,7	13,7	8,7	5,8
2	7,9	15,5	19,5	20,0	16,2	11,8	9,0	7,0	15,1	17,6	15,8	15,3	12,4	7,6	5,2
3	10,0	14,7	15,8	14,3	13,7	10,6	8,3	6,9	14,5	17,0	16,4	14,0	12,4	9,6	6,4
4	9,5	16,7	17,0	18,4	15,2	12,7	10,0	8,3	16,3	16,2	15,6	15,2	12,9	10,1	8,1
M.W.	8,5	16,3	17,9	18,2	15,9	13,0	9,9	7,4	16,1	16,2	16,3	15,1	12,9	9,0	6,4

↓Zeitpunkt der Applikation

Nr. der Hd.	5. Tag					6. Tag		7. Tag
	Stunden nach Versuchsbeginn							
	99	102	105	108	120	132	144	168
1	16,9	14,9	13,9	12,2	8,6	5,1	4,0	0,0
2	8,5	10,7	9,8	8,1	6,5	4,3	2,3	0,0
3	17,2	16,9	16,1	14,3	12,0	10,1	8,2	4,4
4	16,9	15,3	14,0	12,8	9,7	7,8	6,4	3,5
M.W.	14,9	14,5	13,5	11,9	9,2	6,8	5,2	2,0

Blutkonzentration in mg% nach einer ID von 100 mg/kg Kgw. SMP per os und einer ED von 50 mg/kg Kgw. nach 48 Stunden und 96 Stunden.

Fünfter Hauptversuch

In diesem Versuch wurde an 4 Hunden der Konzentrationsverlauf von SMP nach subkutaner Injektion einer Initialdosis von 100 mg/kg Kgw. und einer nach 48 Stunden injizierten Erhaltungsdosis von 50 mg/kg Kgw. untersucht. Die gemessenen Werte sind in Tabelle 6 aufgeführt und in Abbildung 8 graphisch dargestellt. Die Mittelwerte ergeben eine Konzentration von 7,8 mg% nach 1 Stunde, nach 6 Stunden ein Maximum von 21,1 mg% und nach 48 Stunden 10,9 mg%. 3 Stunden nach Verabreichung der Erhaltungsdosis von 50 mg/kg Kgw. ergeben sich 18,4 mg%. Nach Erreichen eines Maximums 6 Stunden post applicationem in Höhe von 18,6 mg%, fiel derSulfonamidgehalt im Blut gleichmäßig ab und erreichte 48 Stunden nach der Nachdosierung einen Wert von 8,1 mg%.

Der geforderte Mindestblutspiegel von 5 mg% war 72 Stunden nach der zweiten Applikation mit 4,1 mg% erst knapp unterschritten, bestand also länger als 96 Stunden.

Auffallend ist auch in diesem Versuch das schnellere Abfallen der Sulfonamidblutkonzentration bei Hund Nr. 5 gegenüber den anderen Hunden, nach anfänglich etwa gleichhohen Konzentrationen.

Der Hund Nr. 5, bei dem es sich um einen 8 Monate alten Schäferhundbastard handelt, wurde auch im 3. Hauptversuch verwendet und zeigte hier das gleiche Phänomen.

Tabelle 6

↓Zeitpunkt der Applikation

Hd. Nr.	1. Tag						2. Tag		3. Tag					4. Tag		5. Tag
	Stunden nach Versuchsbeginn															
	1	3	6	9	12	24	36	48↓	51	54	57	60	72	84	96	120
5	7,2	15,6	19,3	18,5	16,5	12,8	9,2	6,6	14,3	15,9	14,0	10,9	7,9	5,1	2,0	0,0
6	9,3	17,5	21,6	20,0	18,5	17,8	14,5	12,9	18,2	19,6	17,9	16,9	16,5	13,6	10,6	6,1
7	4,3	14,8	21,6	21,3	19,9	18,3	15,9	12,1	21,1	19,4	18,3	16,7	13,4	10,7	9,4	4,2
28	10,4	18,4	21,8	19,6	19,2	17,0	14,1	12,0	20,1	19,3	17,5	16,3	15,4	12,2	10,2	6,1
M.W.	7,8	16,6	21,1	19,9	18,3	16,5	13,4	10,9	18,4	18,6	16,9	15,2	13,3	10,4	8,1	4,1

Blutkonzentration in mg% nach einer ID von 100 mg/kg Kgw. SMP S.C. u. einer ED von 50 mg/kg Kgw. nach 48 Stunden.

Sechster Hauptversuch

In diesem Versuch wurde an 4 Hunden der Konzentrationsverlauf von SMP nach subkutaner Injektion einer Initialdosis von 100 mg/kg Kgw. und nach 48 und 96 Stunden applizierten Erhaltungsdosen von je 50 mg/kg Kgw. untersucht. Die gemessenen Werte sind in Tabelle 7 aufgeführt und in Abbildung 8 graphisch dargestellt.

Die Mittelwerte ergeben eine Konzentration von 12,6 mg% nach einer Stunde, nach 6 Stunden ein Maximum von 20,8 mg% und nach 48 Stunden 7,5 mg%. 3 Stunden nach Verabreichung der Erhaltungsdosis von 50 mg/kg Kgw. ergeben sich 16,2 mg%. 36 Stunden nach der zweiten Applikation ist die Sulfonamidkonzentration auf 5,1 mg% abgesunken.

Es konnte also mit der Erhaltungsdosis von 50 mg/kg Kgw. in diesem Versuch der geforderte Mindestspiegel von 5 mg% 48 Stunden nach Verabreichung der Erhaltungsdosis nicht mehr nachgewiesen werden, vielmehr sank die Konzentration bis zu diesem Zeitpunkt auf 3,0 mg% ab. 3 Stunden nach der zweiten Nachdosierung betrug die durchschnittliche Konzentration 13,9 mg%. Der Sulfonamidgehalt im Blut fiel dann gleichmäßig und betrug nach 36 Stunden 5,7 mg% und nach 48 Stunden nur noch 2,3 mg%. Damit konnte in diesem Versuch mit dem angegebenen Dosierungsschema die Forderung, mindestens 5 mg% Sulfonamidkonzentration bis zum Zeitpunkt der Nachdosierung aufrechtzuerhalten, nicht erfüllt werden.

Die in diesem Versuch verwendeten Hunde hatten ein Alter von 11 Monaten (Nr. 13, 14, 23) und 2 Jahren (Nr. 16).

Tabelle 7

Nr. der Hd.	Zeitpunkt der Applikation												
	1. Tag						2. Tag		3. Tag				
	Stunden nach Versuchsbeginn												
	1	3	6	9	12	24	36	48	51	54	57	60	72
13	11,7	19,6	20,7	18,7	16,7	13,7	10,0	7,6	15,4	16,4	14,4	12,4	8,7
14	12,4	18,0	18,0	16,4	15,2	13,0	8,5	6,1	15,4	13,0	11,9	10,0	6,7
16	14,4	21,7	22,3	20,2	18,2	15,0	11,5	7,9	19,3	19,6	18,9	15,3	11,0
23	11,9	20,7	22,1	20,4	17,6	14,4	10,7	8,5	16,7	15,7	13,7	12,3	8,1
M.W.	12,6	20,0	20,8	18,9	16,9	14,0	10,2	7,5	16,7	16,2	14,7	12,5	8,6

Zeitpunkt der Applikation

Nr. der Hd.	4. Tag		5. Tag					6. Tag		7. Tag
	Stunden nach Versuchsbeginn									
	84	96	99	102	105	108	120	132	144	168
13	5,3	3,3	14,4	12,1	10,5	9,8	6,9	6,4	2,8	0,0
14	3,3	1,7	10,7	10,2	8,1	7,3	4,4	4,1	0,7	0,0
16	7,0	4,4	16,3	15,4	13,0	11,7	8,0	6,6	3,5	0,0
23	4,6	2,5	14,3	12,7	11,5	9,7	6,4	5,7	2,0	0,0
M.W.	5,1	3,0	13,9	12,6	10,8	9,6	6,4	5,7	2,3	0,0

Blutkonzentration in mg% nach einer ID von 100 mg/kg Kgw. SMP subkutan und einer ED von 50 mg/kg Kgw. nach 48 Stunden und 96 Stunden.

Siebenter Hauptversuch

Nachdem die in den sechs Versuchen zurEErmittlung der Blutkonzentration angegebenen Dosierungen keine Anhaltspunkte für eine Unverträglichkeit des SMP ergeben hatten, sollte die therapeutische Breite dieses Sulfonamids ermittelt werden, um die Gefährdung der Patienten bei eventuellen Überdosierungen abschätzen zu können.

Dazu wurden Welpen verschieden hohe Dosen SMP appliziert. Die Versuchshunde Nr. 29 und 30, Welpen im Alter von 4 Wochen, erhielten subkutan 200 mg/kg Kgw. SMP in Form der 20 %igen Lösung injiziert. Der Wirkstoffgehalt im Blut wurde nach 3, 24, 48 und 72 Stunden gemessen. Die ermittelten Werte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Die Welpen zeigten während der Versuchsdauer keine Störung des Allgemeinbefindens.

Tabelle 8

Nr. der Hd.	Stunden nach Versuchsbeginn			
	3	24	48	72
29	31,9	24,1	11,5	4,1
30	34,8	25,2	13,3,	4,5

Blutkonzentration in mg% nach einer Dosis von 200 mg/kg Kgw. SMP subkutan.

Den Versuchshunden Nr. 31 und 32 wurden je 300 mg/kg Kgw. SMP subcutan injiziert.

Die in Tabelle 9 angegebenen Werte wurden unter der Voraussetzung errechnet, daß die Eichkurve auch noch im Bereich dieser hohen Konzentrationen linear verläuft. Es wurden nach 3, 24, 48 und 72 Stunden Blutproben auf ihren Sulfonamidgehalt untersucht. Die ermittelten Werte sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9

Nr. der Hd.	Stunden nach Versuchsbeginn			
	3	24	48	72
31	50,4	45,9	27,9	9,7
32	50,4	43,3	23,3	8,2

Blutkonzentration in mg% nach einer Dosis von 300 mg/kg Kgw. SMP subkutan.

Auch nach dieser Dosis waren Störungen des Allgemeinbefindens der Hunde während der Dauer des Versuches nicht zu beobachten.

15 Tage nach dem Ende dieses Versuches wurden den Hunden Nr. 29, 30 und 31 je 400 mg/kg Kgw. Sulfonamid subkutan injiziert. Auf die Messung der Blutkonzentration nach dieser Dosis wurde verzichtet. Auch dieser Versuch gab keine Hinweise auf eine Unverträglichkeit des Vesulong (R). Die Welpen zeigten keine Symptome, die als Folge der Sulfonamidmedikation hätten aufgefaßt werden müssen.

Die Hunde Nr. 32 und 33 erhielten subkutan 600 mg/kg Kgw. SMP. Die Sulfonamidblutkonzentration wurde nicht gemessen.

Bei beiden Versuchstieren traten 4 Stunden post injectionem Gleichgewichtsstörungen auf. Die Welpen saßen auf der Hinterhand und schwankten.

Nach weiteren 30 Minuten setzten bei beiden Hunden Kaukrämpfe ein, denen heftige tonisch-klonische Krämpfe über etwa 3 Minuten folgten. Anschließend lagen sie auf dem Bauch, hatten die Extremitäten zur Seite gestreckt und jaulten etwa 1 Minute lang. Danach erhoben sie sich und zeigten einen auffälligen Bewegungsdrang. Sie liefen umher, nahmen Hindernisse aber nicht wahr.

Beide Hunde zeigten in etwa viertelstündigem Abstand noch weitere 4 Anfälle, die dem geschilderten in allen Einzelheiten fast genau glichen. Nach dem 2. Anfall erbrachen beide Hunde. Nach dem 5. Anfall zeigten beide Hunde unterschiedliche Symptome. Der Welpe Nr. 33 lag auf der Seite und hatte ohne Unterbrechung tonisch-klonische Krämpfe und Kaukrämpfe mit wechselnder Intensität. Der Hund Nr. 32 saß auf der Hinterhand und zeigte Gleichgewichtsstörungen, wie sie vor Auftreten der Krampfanfälle zu beobachten waren.

6 Stunden nach der Applikation von 600 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol starb der Hund Nr. 33 im Koma. Der Welpe Nr. 32 überlebte, zeigte aber noch nach zwei Tagen Gleichgewichtsstörungen, die es ihm unmöglich machten, selbständig zu fressen. Er wurde getötet und zur Sektion in das Institut für Veterinär-Pathologie (Direktor Prof. Dr. W. Renk) gegeben.

Pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Diagnosen.

Hund Nr. 33

1. Hirnödem
2. Myodegeneratio cordis
3. Hauptstücksepithelien der Niere wabig, stärkere Eosinophilie, stärkerer Blutgehalt in der Papillenspitze, ödematöse und teils hyaline Verquellung des Interstitiums, Pyknose der Kerne, in kleinen Gefäßen hyaline Ausgüsse.
4. Partielles Ödem und alveoläres Emphysem in der Lunge.
5. Subakute Katarrhalische Duodenitis und Jejunitis (12 Ascariden).
6. Hyperplasie des lymphatischen Gewebes.

Hund Nr. 32

1. Hirnödem
2. Schwellung der Hauptstücksepithelien der Niere mit stärkerer Eosinophilie, einzelne, zum Teil mit Kalk inkrustierte Eiweißzylinder in den ausführenden Harnkanälchen.
3. Katarrhalische desquamativ-eitrige Bronchopneumonie in Bezirken mit weniger ausgeprägter Alveolenentfaltung.
4. Subakute katarrhalische Duodenojejunitis (16 Ascariden).

Achter Hauptversuch

Die Verträglichkeit bei Anwendung des Sulfamethylphenylpyrazols über einen längeren Zeitraum wurde an den Welpen Nr. 29, 30 und 31 untersucht. Den Hunden wurden im Abstand von 48 Stunden 7 mal jeweils 200 mg/kg Kgw. 20 %ige Sulfonamidlösung subkutan injiziert, so daß sie also im Zeitraum von 14 Tagen insgesamt 1400 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol erhielten. Vor Beginn und während des Versuches wurden Blutuntersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse in den Tabellen 10, 11 und 12 zusammengestellt sind.

Während der Dauer des Versuches war das Allgemeinbefinden der Welpen nicht beeinträchtigt.

Nach der Applikation der auf Zimmertemperatur erwärmten 20 %igen Sulfonamidlösung kratzten sie sich etwa 5 Minuten lang heftig die Injektionsstelle.

Am 15. Tag nach Versuchsbeginn wurden die Hunde eingeschläfert und anschließend sofort seziert.

Pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Diagnosen.

Hund Nr. 29

1. Von Granulationsgewebe und nekrotischen Muskelfasern umgebene bis walnußgroße Cysten in der Unterhaut an den Injektionsstellen.
2. Schwellung der Hauptstücksepithelien mit stärkerer Eosinophilie.
3. Follikulärhyperplastische Milzschwellung.
4. Sinuskatarrh und Verbreiterung der lymphoreticulären Rindensubstanz mit Hyperplasie der Follikel der Körperlymphknoten.
5. Katarrhalische Duodenojejunitis.
6. Mittelgradiger Ascaridenbefall.
7. Hyperaemie in den Lungen.

Hund Nr. 30

1. Myodegeneratio cordis.
2. Von Granulationsgewebe und nekrotischen Muskelfasern umgebene bis walnußgroße Cysten in der Unterhaut an den Injektionsstellen.
3. Schwellung der Hauptstücksepithelien mit stärkerer Eosinophilie. Einzelne Petechien in der Nierenrinde.
4. Follikulärhyperplastische Milzschwellung.
5. Sinuskatarrh und Verbreiterung der lymphoreticulären Rindensubstanz mit Hyperplasie der Follikel der Körperlymphknoten.
6. Katarrhalische Duodenojejunitis.
7. Mittelgradiger Ascaridenbefall.

Hund Nr. 31

1. Von Granulationsgewebe und nekrotischen Muskelfasern umgebene bis walnußgroße Cysten in der Unterhaut an den Injektionsstellen.
2. Hyperaemie in der Nierenpapille.
3. Follikulärhyperplastische Milzschwellung.

4. Sinuskatarrh und Verbreiterung der lymphoreticulären Rindensubstanz mit Hyperplasie der Follikel der Körperlymphknoten.
5. Hyperaemie und einzelne nekrobiotische Herdchen und kleinste Zellinfiltrate in der Leber.
6. Hyperaemie und Ödem neben alveolärem Emphysem in der Lunge.
7. Katarrhalische Duodenojejunitis.
8. Mittelgradiger Ascaridenbefall.

Tabelle 10

Hund Nr. 29	1 Tag vor Versuchsbeginn	4 Tage nach Versuchsbeginn	8 Tage nach Versuchsbeginn	13 Tage nach Versuchsbeginn
Haemoglobin (in g%)	11,4	10,7	9,6	10,9
Erythrozyten (in Mill/cmm)	4,23	3,64	3,34	3,59
Leukozyten (in 1000/cmm)	8400	9000	6300	9700
Blutsenkung (n.1/2/24 Std.)	2/4/16	1/1/15	0/2/20	1/1/5
Haematokrit (in Vol. %)	37+1,5	32+2	31+2	35+1
Harnstoff (in mg%)	--	--	30	27

Blutuntersuchung vor und während des 8. Hauptversuches.

Bei den Blutuntersuchungen wurde das Haemoglobin mit der Cyanhaemoglobin-Methode photometrisch bestimmt, Erythrozyten und Leuhozyten in der Kammer nach Neubauer gezählt, die Blutsenkungsgeschwindigkeit nach Westergren nach 1/2/24 Stunden abgelesen, der Haematokrit in Volumen - % nach Wintrobe angegeben und der Harnstoff mit der Urastrat-Methode in mg% bestimmt.

Die Sulfonamidgaben erfolgten am 1., 3., 5., 7., 9., 11. und 13. Tag des Versuchs.

Tabelle 11

Hund Nr. 30	1 Tag vor Versuchs-beginn	4 Tage nach Versuchsbe-ginn	8 Tage nach Versuchsbe-ginn	13 Tage nach Ver-suchs-beginn
Haemoglobin (in g%)	10,2	10,1	9,1	11,0
Erythrozyten (in Mill/cmm)	4,02	3,61	3,46	3,56
Leukozyten (in 1000/cmm)	13300	10100	10200	13000
Blutsenkung (n.1/2/24 Std.)	1/4/23	1/7/17	0/2/20	1/1/6
Haematokrit (in Vol %)	36+2	32+1,5	29+1,1	31+1,1
Harnstoff (in mg%)	--	--	35	27

Blutuntersuchungen vor und während des 8. Hauptversuches.

Tabelle 12

Hund Nr. 31	1 Tag vor Versuchs-beginn	4 Tage nach Versuchbe-ginn	8 Tage nach Versuchsbe-ginn	13 Tage nach Ver-suchs-beginn
Haemoglobin (in g%)	10,0	10,7	9,0	9,4
Erythrozyten (in Mill/cmm)	4,14	3,33	3,11	3,24
Leukozyten (in 1000/cmm)	10300	8000	9000	10900
Blutsenkung (n.1/2/24 Std.)	1/3/17	1/2/12	0/2/18	2/2/6
Haematokrit (in Vol %)	35+2,0	31+0,5	28+2	31+1,1
Harnstoff	--	--	40	27

Blutuntersuchungen vor und während des 8. Hauptversuches.

1. Nebenversuch

Die im dritten, fünften und sechsten Hauptversuch gemachte Beobachtung, daß bei Hunden im Alter von unter einem Jahr offenbar die Sulfonamidkonzentration schneller abfällt als bei erwachsenen Hunden, und der Hinweis von GERRIETS (1965), daß jüngste und junge Hunde bis zu einem Alter von etwa 1,5 Jahren nach der Verabreichung von Ro 4 - 4393, einem Langzeitsulfonamid der Firma P. Hoffmann - La Roche AG, Basel, parallel zu den Verhältnissen beim Säugling und Kleinkind (DOST, GLADTKE und RIND 1962, GLADTKE 1963), eine wesentlich kürzere Eliminationszeit haben als ältere, waren der Anlaß, den Konzentrationsverlauf im Blut nach Verabreichung von Sulfamethylphenylpyrazol an Welpen zu prüfen.

Ein 7 Wochen alter männlicher Terrier-Bastard (Nr. 24) erhielt oral 100 mg/kg Kgw. Vesulong (R). Es wurden folgende Blutkonzentrationen ermittelt:

3	9	24	48	72	Stunden nach Versuchsbeginn
9,5	11,1	9,2	1,3	0,0	mg%

Diese Werte wurden denen eines 5jährigen weiblichen Schäferhundes (Nr. 9) gegenübergestellt, der bis 24 Stunden nach der Applikation annähernd die gleiche Blutkonzentration aufwies, wie der junge Hund.

	3	9	24	48	72	Stunden n.Vers.Beg.
Junger Hund	9,5	11,1	9,2	1,3	0,0	mg%
Älterer Hund	3,1	8,4	9,3	7,7	3,4	mg%

Der Konzentrationsabfall vom 24- bis zum 48-Stunden-Wert ist bei dem jungen Hund wesentlich schneller. Der Wirkstoffgehalt im Blut des Welpen beträgt zu diesem Zeitpunkt nur 16,9 % der Konzentration im Blut des älteren Hundes. 72 Stunden nach der Applikation konnten bei dem älteren Hund noch 44,2 % der Konzentration des 48-Stunden Wertes gemessen werden, während das Blut des Welpen keine meßbaren Mengen Sulfonamid mehr enthielt.

Damit ist also die Sulfonamidblutkonzentration des Welpen (Nr. 24) gegenüber der des älteren Hundes (Nr. 9) nach aequivalenten Werten am 1. Tag am Ende des 2. Tages um 83,1 % niedriger.

2. Nebenversuch

In diesem Versuch wurden die bei einem 12 Wochen alten weiblichen Spitzbastard (Nr. 25) gemessenen Konzentrationen nach oraler Applikation von 100 mg/kg Kgw. SMP denen eines 4jährigen weiblichen Schäferhundes (Nr. 10) gegenübergestellt, der bis 24 Stunden nach der Applikation annähernd aequivalente Werte aufwies.

	3	9	24	48	72	Stunden n.Vers.Beg
Junger Hund	1,0	8,1	10,4	1,1	0,0	mg%
Älterer Hund	12,1	12,6	9,6	4,8	1,8	mg%

Während die Blutkonzentration des jungen Hundes (Nr. 25) 24 Stunden nach der Applikation mit 10,6 mg gegenüber dem älteren Hund (Nr. 10) mit 9,6 mg% noch um 10,4 % höher war, betrug sie 24 Stunden später, also 48 Stunden nach Versuchsbeginn, nur noch 22,9 % der Konzentration des älteren Hundes (Nr. 10), lag also um 77,1 % niedriger.

3. Nebenversuch

Es wurde der Konzentrationsverlauf nach subkutaner Gabe von 100 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol bei einem 4 Wochen alten männlichen Terrier-Bastard (Nr. 27) mit dem eines 2 Jahre alten weiblichen Spitzbastards (Nr. 16) verglichen:

	3	9	24	48	72	Stunden n.Vers.Beg
Junger Hund	20,4	19,4	14,8	2,9	0,0	mg%
Älterer Hund	21,1	18,9	16,3	6,9	1,9	mg%

Während die Konzentration des Sulfonamides im Blut des Welpen (Nr. 27) 9 Stunden nach der subkutanen Injektion mit 19,4 mg% 102,7 % der des älteren Hundes (Nr. 16) von 18,9 mg% beträgt, liegt sie am Ende des

2. Versuchstages um 58,0 % niedriger als die des erwachsenen Hundes und nach weiteren 12 Stunden (72-Stunden-Wert) sind keine meßbaren Mengen Sulfonamid mehr vorhanden, während der ältere Hund noch 27,5 % der 48 Stunden nach Versuchsbeginn gemessenen Sulfonamidmenge im Blut hat.

4. Nebenversuch

Es wurden nach subkutaner Gabe von 100 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol die Blutspiegel eines 12 Wochen alten weiblichen Spitzbastards (Nr. 26) und eines 1jährigen männlichen Spitzbastards (Nr. 13) verglichen, die beide 3 Stunden nach der Injektion 17,3 mg% Sulfonamid im Blut hatten:

	3	9	24	48	72	Stunden n.Vers.Beg.
Junger Hund	17,3	14,3	5,9	3,1	0,4	mg%
Alter Hund	17,3	14,8	11,7	5,0	1,4	mg%

Wenn man die Sulfonamidkonzentration des älteren Hundes (Nr. 13) zu den einzelnen Zeitpunkten der Messung wieder gleich 100 setzt, ergibt sich für den jungen Hund (Nr. 26), daß seine Sulfonamidkonzentration 3 Stunden nach der Applikation 100 % beträgt, nach 9 Stunden um 3,4 %, nach 24 Stunden um 49,6 %, nach 48 Stunden um 38 % und nach 72 Stunden um 71,4 % niedriger liegen als die des älteren Vergleichshundes (Nr. 13).

Die Konzentrationsunterschiede beim Vergleich des Wirkstoffgehaltes im Blut junger und älterer Hunde 48 Stunden nach der Applikation sind in Tabelle 13 zusammengefaßt. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse der Nebenversuche 1 - 4 bringen die Abbildungen 10, 11, 12 und 13.

Tabelle 13

Vers. Nr.	Hd. Nr.	Applikation	Alter der Hunde	Konzentration in mg% 48 Std. p.a.	=%	Differenz in %
	9	oral	5 J.	7,7	100	
1	24	oral	7 W.	1,3	16,9	83,1
	10	oral	4 J.	4,8	100	
2	25	oral	12 W.	1,1	22,9	77,1
	16	subkutan	2 J.	6,9	100	
3	27	subkutan	4 W.	2,9	42,0	58,0
	13	subkutan	1 J.	5,0	100	
4	26	subkutan	12 W.	3,1	62,0	38,0

Vergleichende Betrachtung der Sulfonamidkonzentration 48 Stunden nach der Applikation von 100 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol bei Hunden verschiedenen Alters, deren Blutspiegel am 1. Versuchstage annähernd aequivalent waren.

D. Besprechung der Ergebnisse

Mit einer einmaligen Dosis von 100 mg/kg Kgw. SMP ließ sich nach oraler und subkutaner Applikation eine Blutkonzentration von mehr als 5 mg% über etwa 2 Tage aufrechterhalten. Die maximale Konzentration betrug im Mittel 16,2 mg% nach oraler und 19,7 mg% nach subkutaner Applikation. Es wurden also hohe und lange anhaltende Blutspiegel erreicht.

Bei 15 von 18 Hunden betrug 1 Stunde nach subkutaner Applikation des Sulfonamids die Konzentration mehr als 5 mg%. Nach oraler Applikation lag sie bei 10 von 18 Hunden 1 Stunde nach Versuchsbeginn noch unter 5 mg%, wobei Schwankungen zwischen 0 mg% und 10 mg% auftraten.

Im 1. Hauptversuch wurden bei den Hunden Nr. 9 und Nr. 12 eine Stunde nach Versuchsbeginn 0 mg% gemessen. Der Hund Nr. 9 erreichte erst nach 12 Stunden ein Maximum in Höhe von 9,4 mg%, während zu diesem Zeitpunkt die mittlere Konzentration der Gruppe 15,9 mg% betrug.

Es bleibt ungeklärt, ob der Hund einen Teil des Sulfonamids erbrochen hat oder ob zwischen den 12- und 24-Stunden-Werten ein Maximum auftrat, das nicht erfaßt worden ist.

Die Konzentrationen des Hundes Nr. 12 liegen bis 6 Stunden nach Versuchsbeginn erheblich unter den Durchschnittswerten, nach 12 Stunden jedoch um 1,5 mg% über dem Mittelwert, so daß hier die Möglichkeit, daß ein Teil der Dosis erbrochen wurde, ausgeschlossen werden kann.

Im 3. Hauptversuch betrug bei dem Hund Nr. 7 die Wirkstoffkonzentration 1 Stunde nach Versuchsbeginn ebenfalls 0 mg% gegenüber einem Mittelwert von 2,7 mg%, nach 3 Stunden aber schon 15,8 mg% gegenüber einem Durchschnittswert von 14,7 mg%, so daß es sich auch hier um eine Resorptionsverzögerung handeln kann, die

bei diesem Hund auch im 1. Hauptversuch und im 5. Hauptversuch, in dem das Sulfonamid subkutan appliziert wurde, auftrat.

Diese Resorptionsverzögerungen wurden auch von BOLLE (1952) an Pferden, Rindern und Schweinen, von SINELL (1954) an Pferden und von SCHOLZ (1964) an Hunden gesehen, konnten von den Autoren jedoch immer als Folge eines gefüllten Intestinaltraktes gedeutet werden.

Diese Erklärung ist für die in dieser Arbeit beobachteten Resorptionsverzögerungen nicht brauchbar, da alle Hunde mit Ausnahme der Welpen zum Zeitpunkt der Sulfonamidgaben nüchtern waren. Die letzte Fütterung hatte immer mindestens 17 Stunden vor der Applikation stattgefunden. Die Ursache der verzögerten Resorption konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden.

Der Verlauf der Blutkonzentrationskurven stimmt mit den von NEIPP und Mitarbeitern (1958) und AUSTIN und KELLY (1966) am Hund gemachten Beobachtungen überein. Die Höhe der zu den einzelnen Zeitpunkten gemessenen Konzentrationen läßt sich nur bedingt vergleichen, da NEIPP (1958) nur die Durchschnittswerte von 3 Hunden nach einer einmaligen Gabe von 100 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol mitteilt. Er gibt als maximale Konzentration 9,5 mg% 9 Stunden nach Versuchsbeginn an.

AUSTIN und KELLY (1966) haben 110 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol an 2 Hunde oral verabreicht und geben das 6 Stunden nach Versuchsbeginn festgestellte Maximum mit 18,5 mg und 19,0 mg% an.

Das in dieser Arbeit nach oraler Applikation von 100 mg/kg Kgw. als Mittelwert von 10 Hunden 9 Stunden nach Versuchsbeginn gemessene Maximum beträgt 16,2 mg%, so daß trotz des geringen Unterschiedes in der Höhe der Dosis die Ergebnisse als übereinstimmend bezeichnet werden können.

Vergleiche mit anderen Species, an denen das Sulfamethylphenylpyrazol geprüft worden ist, sind zum Teil nur unter Berücksichtigung der Tatsache möglich, daß von den Autoren eine andere Applikationsform gewählt wurde. Vergleiche mit Tieren, denen das Sulfonamid intravenös injiziert wurde, sind nicht ohne weiteres möglich, da bei dieser Applikation der gesamte komplizierte Vorgang der Resorption entfällt.

KRAATZ (1965) injizierte einem Rind 100 mg/kg Kgw. SMP subkutan und konnte nach 4 Stunden ein Maximum von 12,3 mg% im Blut messen. 24 Stunden nach Versuchsbeginn betrug die Konzentration 5,8 mg% gegenüber 14,3 mg% als Mittelwert von 10 Hunden (2. Hauptversuch). Nach 24 Stunden wurde mit 50 mg/kg Kgw. oral nachdosiert, so daß sich der Verlauf nach einmaliger Applikation nicht weiter verfolgen läßt.

De FRENNE (1962) injizierte 9 Schweinen 100 mg/kg Kgw. SMP intramuskulär und verfolgte den Verlauf der Konzentration über 48 Stunden. Er konnte 3 Stunden nach der Sulfonamidgabe ein Maximum von 16,37 mg% und nach 48 Stunden 4,25 mg% messen. Der Verlauf der Blutkonzentrationskurve des Schweines ist dem der Konzentrationskurve des Hundes sehr ähnlich, wenn auch der 48 Stunden nach Versuchsbeginn gemessene Wirkstoffgehalt bei 10 Hunden sowohl nach oraler (8,4 mg%), als auch nach subkutaner Applikation (6,5 mg%) im Mittel über 5 mg% liegt.

Von den Untersuchungen KÖRNERS (1962) über die Sulfonamidblutkonzentration bei Schafen nach intramuskulärer Applikation von SMP können nur die an einer Gruppe von 5 Schafen nach intramuskulärer Injektion von 100 mg/kg Kgw. ermittelten Werte unter den oben erwähnten Vorbehalten zu einem Vergleich herangezogen werden. KÖRNER (1962) beobachtete 1,5 Stunden nach der Applikation 22,23 mg% als Maximum und konnte 48 Stunden nach Versuchsbeginn noch 7,19 mg% messen. Der Verlauf der Blutkonzentrationskurve der Schafe unterscheidet sich vom Verlauf dieser Kurve bei Hunden dadurch, daß schon 1,5

Stunden nach Versuchsbeginn ein Höchstwert von 22,23 mg% gemessen wurde, so daß der Kurve der ansteigende Teil fehlt. Das Maximum liegt etwas höher als die bei Hunden ermittelten durchschnittlichen Höchstwerte nach subkutaner (19,7 mg% nach 6 Stunden) und oraler Applikation (16,2 mg% nach 9 Stunden). Die Konzentrationsunterschiede zwischen Schwein und Schaf bei gleicher Applikationsform (intramuskulär) und gegenüber dem Hund bei oraler und subkutaner Applikation können nicht allein mit unterschiedlicher Resorption bei den verschiedenen Species erklärt werden, sondern sind wahrscheinlich auch auf das unterschiedliche Sulfonamidbindungsvermögen der einzelnen Tierseren (SCHOLTAN, 1961) zurückzuführen.

Die von KRAATZ (1965) an nur einem Rind durchgeführten Blutspiegelmessungen nach einer vergleichbaren Dosis von 100 mg/kg Kgw. subkutan sind in ihrem Aussagewert für vergleichende Betrachtungen insofern stark eingeschränkt, als erhebliche individuelle Schwankungen innerhalb einer Tierart beobachtet wurden und die Werte eines Rindes nicht repräsentativ sind.

Die beim Hund beobachtete Schwankungsbreite ist in Abbildung 14 veranschaulicht.

Von KÖRNER (1962), DE FRENNE (1962) und KRAATZ (1965) wurden auch bei Schafen, Schweinen und Rindern erhebliche individuelle Schwankungen nach SMP-Gaben beobachtet.

Den Blutkonzentrationswerten von AUSTIN und KELLY (1966) nach SMP-Applikation von 110 mg/kg Kgw. an Rinder, Hunde, Schweine und Pferde sind diese Schwankungen auch zu entnehmen.

LÜDECKE (1963) bezeichnet den von ihm bei Pferden beobachteten Umfang der Schwankungen nach SMP-Gaben als unbedeutend.

Die hohen und langanhaltenden Blutspiegel, die NEIPP und Mitarbeiter (1958) auf eine starke Penetration des Sulfonamids in die Erythrozyten zurückführen, sind nicht unbedingt mit einem guten Heileffekt gleichzusetzen. Über den Wert der Bestimmung der Sulfonamidkonzentration im Blut ist in dieser Arbeit berichtet worden.

Einen Hinweis darauf, daß die für SMP als therapeutisch wirksam angenommene Mindestkonzentration von 5 mg% ausreichend ist, gibt die Angabe von MÜLLING, KRAATZ und RICHTER (1965), wonach sie mit Blut- und Plasmakonzentrationen von 2-3 mg% gute Therapieerfolge sahen.

Die Firma Ciba kommt in ihrer "Klinischen Orientierung über Ciba 18' 605 - Ba" (Sulfamethylphenylpyrazol) nach einem Vergleich der chemotherapeutischen Wirkung mit der Blutkonzentration nach subkutaner Depotvorbehandlung zu dem Schluß, daß zum 50 %igen Heileffekt bei der Streptokokkensepsis der Maus zum Zeitpunkt der Infektion eine Blutkonzentration von 4-5 mg% erforderlich ist, und daß bei 7 mg% praktisch alle infizierten Tiere überleben.

In dieser Arbeit wurde auch der Frage der Verträglichkeit des SMP Bedeutung beigemessen, da die Gefahren, die sich aus der Sulfonamidmedikation ergeben können, hinlänglich bekannt sind.

Nach Dosierungen von 100 mg/kg Kgw. und Nachdosierungen mit 50 mg/kg Kgw. SMP wurden keine Symptome beobachtet, die auf eine Unverträglichkeit hingewiesen hätten, so daß das Sulfamethylphenylpyrazol in dieser Dosishöhe als gut verträglich bezeichnet werden kann. Die gleiche gute Verträglichkeit wurde auch bei Schafen (KÖRNER, 1962), Schweinen (DE FRENNE, 1962, ARBEITER, 1963), Pferden (LÜDECKE, 1963) und Rindern (KRAATZ, 1965) beobachtet. AUSTIN und KELLY (1966) berichten von lokalen Reaktionen beim Rind, die sich 6 Stunden nach der subkutanen Injektion einstellten und über 3 bis 4 Tage bestehen blieben, aber so geringfügig waren, daß sie unter gewöhnlichen Klinikbedingungen wohl nicht bemerkt worden wären. Weiterhin betonen sie die gute Verträglichkeit

nach intravenöser und oraler Verabreichung von 220 mg/kg Kgw. an Hunde.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen die gute allgemeine und lokale Verträglichkeit selbst nach einmaliger Gabe von 400 mg/kg Kgw. SMP subkutan, nach der, außer einem starken Juckreiz an der Injektionsstelle, keine Reaktionen beobachtet wurden.

Allerdings wurden bei der Sektion der Hunde Nr. 29, 30 und 31 von Granulationsgewebe und nekrotischen Muskelfasern umgebene bis walnußgroße Cysten in der Unterhaut an den Injektionsstellen gefunden, die möglicherweise als Sensibilisierungserscheinungen gedeutet werden können. Die Hunde erhielten das Sulfonamid subkutan 14 Tage lang im Abstand von 48 Stunden.

Die während der Versuchsdauer durchgeführten morphologischen Blutuntersuchungen ergaben bei den einzelnen Hunden nur geringe Schwankungen der Werte. Die Mittelwerte der 3 Hunde lassen jedoch für Erythrozyten, Leukozyten, den Hämoglobingehalt und den Hämatokrit bis zum 8. Tage nach Versuchsbeginn eine fallende Tendenz erkennen und vom 8. bis zum 13. Tag nach Versuchsbeginn eine steigende. Zu diesem Zeitpunkt wurden die Hunde getötet, ohne daß sich Störungen des Allgemeinbefindens gezeigt hatten. Die bei der Sektion erhobenen Befunde und die Ergebnisse der pathologisch-histologischen Untersuchungen können mit Ausnahme der Cysten in der Unterhaut nicht als Schädigungen durch SMP gedeutet werden.

Die das lymphatische Gewebe betreffenden Befunde sind bei so jungen Hunden in ihrer Bedeutung nur schwer abzuschätzen.

Die Nierenbefunde bei den Welpen Nr. 29, 30 und 31 haben offenbar nicht zu einer Störung der Nierenfunktion geführt, denn der Harnstoffgehalt im Serum betrug 1 Tag vor der Sektion bei allen 3 Hunden 27 mg%. Die bei allen Welpen festgestellte subakute katarrhalische Duo-

denojejunitis ist ätiologisch nicht zu klären und wohl auch von nur sehr geringer Bedeutung. Zweifelsfrei ist der Zusammenhang zwischen der Sulfonamid-Applikation und dem bei den Hunden Nr. 32 und 33 festgestellten Hirnödem. Die bei diesen Welpen nach einer Gabe von 600 mg/kg Kgw. beobachteten Vergiftungsbilder stimmten mit den Beobachtungen von SCHOLZ (1964) nach Sulfachlorpyridazinüberdosierungen an Hunden und mit Angaben von VÖLKER (1950) überein, der als Folgen einer Sulfonamidschädigung Neuritiden, Krämpfe, Lähmungserscheinungen, unkoordinierte Bewegungen und Tod durch Atemlähmung nach einem einer reflexlosen Vollnarkose gleichenden Koma nennt.

Der auffällig beschleunigte Konzentrationsabfall des Sulfonamids im Blut junger Hunde stimmt mit Beobachtungen von GERRIETS (1965) überein, die nach Sulfonamidgaben eine beschleunigte Elimination bei jungen Hunden gegenüber älteren beschreibt. DE FRENNE (1962) sah bei Schweinen eine Abhängigkeit der Blutspiegelhöhe vom Gewicht der Schweine. Wurden 100 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol intramuskulär injiziert, waren bei den über 120 kg wiegenden Tieren nach 48 Stunden stets noch mehr als 5 mg% Sulfonamid im Blut nachweisbar, während bei leichteren Schweinen niedrigere Werte ermittelt wurden. Bei einem Absatzferkel beobachtete er nach anfänglich hohen Werten 12 und 24 Stunden nach Versuchsbeginn Konzentrationen, die beträchtlich unter dem Durchschnitt der älteren Tiere lagen.

Ähnliche Erkenntnisse wurden auch in der Humanmedizin am Säugling gewonnen (DOST, GLADTKE und RIND, 1962; GLADTKE, 1963).

Abschließend kann gesagt werden, daß beim Hund mit einer Initialdosis von 100 mg/kg Kgw. und Nachdosierungen mit 50 mg/kg Kgw. nach 48 und 96 Stunden ausreichend hohe Sulfonamidblutkonzentrationen über 6 Tage aufrechterhalten werden können. Die besonderen Verhältnisse bei jungen Hunden hinsichtlich des Konzentrationsabfalls er-

fordern ein anderes Dosierungsschema. Die nach Applikation von 200 mg/kg Kgw. SMP bei zwei Welpen (Nr. 29 u. 30) 48 Stunden nach Versuchsbeginn gemessene Sulfonamidblutkonzentration lag mit 11,5 mg und 13,3 mg weit über dem therapeutischen Minimum, so daß für Welpen auf Grund der beobachteten guten Verträglichkeit des SMP bis zu einer Dosis von 400 mg/kg Kgw., als Initialdosis 200 mg/kg Kgw. SMP und Erhaltungsdosen von je 100 mg/kg Kgw. im Abstand von 48 Stunden empfohlen werden können. Nebenwirkungen sind bei den angegebenen Mengen nicht zu erwarten, jedoch sollte die orale Applikation der subkutanen Injektion der 20 %igen Sulfonamidlösung vorgezogen werden, da nach wiederholter Applikation großer Volumen sich lokale Reizerscheinungen zeigten. Auf die subkutane Applikation kann umso leichter verzichtet werden, als sich keine wesentlichen Unterschiede im Verlauf der Blutkonzentrationskurven nach subkutanen und oralen Sulfonamidgaben zeigten, wie es Abbildung 14 veranschaulicht. In Fällen, die eine sofortige hohe Sulfonamidkonzentration erfordern, ist wahrscheinlich die intravenöse Applikation der subkutanen vorzuziehen.

Es sei darauf hingewiesen, daß die Untersuchungen an klinisch gesunden Hunden durchgeführt wurden und so die Reaktion des kranken Organismus auf die Sulfonamidmedikation auf Grund dieser Arbeit nicht mit Sicherheit beurteilt werden kann.

Zusammenfassung

Nach der Methode von PADOWETZ, SCHMID und DRUEY (1961) wurden Untersuchungen über die Blutkonzentration von Sulfamethylphenylpyrazol an 33 klinisch gesunden Hunden durchgeführt.

Außerdem wurde die Verträglichkeit geprüft.

Die Applikation erfolgte oral und subkutan, wobei Dosierungen in Höhe von 50 und 100 mg/kg Kgw. gewählt wurden.

1. Mit einer Dosis von 100 mg/kg Kgw. ließ sich nach oraler Applikation eine Blutkonzentration von mehr als 5 mg% über 48 Stunden aufrechterhalten. Mit Nachdosierungen von 50 mg/kg Kgw. nach 48 Stunden und 96 Stunden konnten über 6 Tage Konzentrationen von mehr als 5 mg% aufrechterhalten werden.

2. Nach subkutaner Applikation von 100 mg/kg Kgw. Sulfamethylphenylpyrazol wurde ein Blutspiegel von über 5 mg% 48 Stunden aufrechterhalten.
Bei Nachdosierungsversuchen mit 50 mg/kg Kgw. nach 48 und 96 Stunden lag zum Zeitpunkt der subkutanen Applikation der Erhaltungsdosen der Mittelwert der Gruppe unter 5 mg%, was wahrscheinlich auf das geringe Durchschnittsalter von 14 Monaten der in diesem Versuch verwendeten Hunde zurückzuführen ist.

3. Die Verträglichkeit war nach den oben angegebenen Dosierungen gut. Selbst einmalige subkutane Gaben von 400 mg/kg Kgw. verursachten keine Störungen des Allgemeinbefindens.
Nach 7 maliger Gabe von je 200 mg/kg Kgw. SMP im Abstand von 48 Stunden zeigten sich lokale Reizerscheinungen.

4. Nach subkutaner Applikation von 600 mg/kg Kgw. wirkte das SMP akut toxisch und führte in einem Falle zum Tode des Versuchstieres (Nr. 33). Bei beiden Versuchstieren (Nr. 32 und 33) zeigten sich 4 Stunden

post injectionem Gleichgewichtsstörungen, denen Kaukrämpfe und heftige tonisch-klonische Krämpfe folgten. Der Hund Nr. 32 überlebte, zeigte aber noch nach 2 Tagen Gleichgewichtsstörungen, die es ihm unmöglich machten, selbständig zu fressen. Er wurde getötet.

5. Welpen zeigten im Vergleich mit älteren Hunden einen wesentlich schnelleren Abfall der Sulfonamidblutkonzentration.
   4 Welpen hatten nach subkutaner und oraler Applikation von 100 mg/kg Kgw. SMP 48 Stunden nach Versuchsbeginn um 83,1 % (Nr. 24), 77,1 % (Nr. 25), 38,0 % (Nr. 26) und 14,5 % (Nr. 27) weniger Sulfonamid im Blut als ältere Vergleichshunde, die nach gleicher Dosis am ersten Versuchstag etwa gleiche Blutspiegel wie die Welpen hatten.

Literaturverzeichnis

Arbeiter, K. (1963) Untersuchungen über Durchlässigkeit der Schweineplazenta für Sulfamethylphenazol und Sulfachlorpyradazin
Dtsch. tierärztl. Wschr.
13, 349-353.

Austin, F. H. u. W. R. Kelly (1966) Sulfamethylphenazole - A New Long-acting Sulphonamide.
I. - Some Pharmacodynamic Aspects in Cattle
Vet. Rec. 78 (4), 122-127
II. - Some Pharmacodynamic Aspects in Dogs, Pigs and Horses
Vet. Rec. 78 (6), 192-195.

Bolle, W. (1952) Untersuchungen über den Gehalt an Sulfonamiden im Blut von Haustieren nach Verabreichung von Baludon, Eleudron und Supronal
Vet.-med. Nachr., Bayer, Leverkusen 49-73.

Bratton, A. C. u. E.K.Marshall (1939) A new coupling component for sulfanílamide determination
J. Biol. Chem. 128, 537-550.

Ciba A.-G.-Basel (1961) Klinische Orientierung über Ciba 18'605 - Ba, ein langwirkendes Chemotherapeutikum
(6.4.1961).

Davis, D. B. u. W. B. Wood (1942) Studies on antibacterial action of sulfonamide drugs
III. Correlation of drug activity with binding to plasma proteins
Proc. Soc. Exper. Biol. Med.
51, 283-285.

Dechant, H. (1949) Die Sulfonamidtherapie
Springer-Verlag, Wien.

De Frenne, D. (1962) Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt im Blute des Schweines nach Verabreichung von Sulfamethylphenazol und Sulfachlorpyridazin
Vet. med. Diss. Hannover.

Domagk, G. (1958) Die Entwicklung der Chemotherapie in den letzten 25 Jahren und Ausblick in die Zukunft
Münch. med. Wschr.
100, 16.

Dost, F. H., E. Gladtke u. H. Rind (1962) — Untersuchungen zur Frage der altersabhängigen Beziehung zwischen Dosis und Wirkung am Beispiel des Chemotherapeutikums Sulfadimethoxin (Madribon (R)) Mschr. f. Kinderhkde. 110, 259.

Egger, P. (1946) — Die Verteilung der Sulfonamide im Organismus Verl. Benno Schwabe u. Co., Basel

Egyed, M. and M. Miklovich (1952) — Variation in bloodconcentration following the administration of various sulphonamide compounds Acta vet. Acad. Sc. Hung 2, 87-95.

Fildes, P. (1940) — Rational aproach to research in chemotherapie Lancet, London 1, 955-957.

Florestano, H. and M. Bahler (1952) — A critical comparison of the antibacterial properities of commonly employed sulfonamides J. Amer. Vet. Med. Ass. 121, 474-477.

Gagliardi, P. (1964) — I sulfamidici nella lotta delle malattie a carico dell' apparato respiratorio del pollame Atti Soc. ital. sc. vet. 18, 603-606.

Gerriets, R. (1965) — Untersuchungen über Blutplasmakonzentrationen des Langzeitsulfonamids Ro 4 - 4393 (4-Sulfanilamido-5, 6-diamethoxypyrimidin) beim Hund Vet. med. Diss. FU Berlin.

Gladtke, E. (1963) — Die Abhängigkeit der Dosis vom Lebensalter bei Kindern (Vergleichende Untersuchungen bei drei Sulfoxazolen) Arch. Kinderhkde. 2, 133.

Hecht, G. (1949) — Sulfonamide Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. 208, 58-73.

Ivanovics, G. (1942) — Über den Wirkungsmechanismus des p-Aminobenzolsulfamids und seiner Derivate Zschr. Immunit. forsch. 101, 58-80.

Killian, H. (1951) Depot-Penicillin, Penicillin-Blutspiegel, Gesetze der Penicillin-Verteilung und Penicillin-Bilanz
Arzneimittel-Forschg., Aulendorf
1, 107-114.

Körner, E. (1962) Untersuchungen über die Sulfonamidblutkonzentration beim Schaf nach intramuskulärer Applikation von Sulfamethylphenylpyrazol und Sulfachlorpyridazin
Vet. med. Diss. Hannover.

Kraatz, F. (1965) Untersuchungen über die Verträglichkeit und die Wirkstoffkonzentration in Vollblut, Blutplasma und Milch nach parenteralen und enteralen Gaben von Sulfamethylphenazol (18 605 - Ba - Ciba) beim Rind
Vet. med. Diss. FU Berlin.

Krebs, H.A., W. O. Sykes and W.C. Bartley (1947) Acetylation and Deacetylation of the p - Amino Group of Sulphonamide Drugs in Animal Tissues
Biochem. J.
41, 622-630.

Krebs, K. G. und A. Franke (1938) Zur Bestimmung der "Sulfonamide" (Prontosil, Uliron, Albucid u.ä.)
Klin. Wschr.
17, 116-117.

Lüdecke, F. (1963) Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit von Sulfamethylphenazol bei Pferden nach intravenöser Applikation
Vet. med. Diss. FU Berlin.

Maclay, M. H. and G. Salvin (1947) Sulfonamide investigations. The adsorbtion and exkretion in dairy cows of sulphapyridin sulphamethazine, sulphadiazine, sulphathiazol, sulfapyrazine
Vet. Rec.
59, 313-317.

Macsik, D. (1947) Über die Toxizität des Eubasin beim Pferde nach parenteraler Einverleibung
Dtsch. tierärztl. Wschr.
54, 40.

Marshall, E. K. (1954) Acetylation of sulfonamides in the dog
J. Biol. Chem.
211, 499-503.

Müller, E. (1965) Versuche zur oralen Applikation von Sulfamethylphenylpyrazol an Mastschweinen bei Gruppenfütterung
Vet. med. Diss. Hannover.

Mülling, M., F. Kraatz u. W. Richter (1965) Untersuchungen an Rindern, Kälbern und Schweinen nach Applikationen des Sulfonamids Sulfamethylphenylpyrazol (Ciba 18 605 - Ba)
Berliner Münchener tierärztl. Wschr.
22, 425-431.

Neipp, L. und R. L. Mayer (1957) Experimental activities of new sulfonamides
Ann. N.Y. Sc. Acad.
69, 448.

Neipp, L., W. Padowetz, W. Sackmann und J. Tripod (1958) Erfahrungen mit Präparaten. Experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamide unter besonderer Berücksichtigung der Beziehung zwischen Blutkonzentration, Intensität und Dauer der Heilwirkung
Schweiz. med. Wschr.
88, 835-839.

Niemand, H. G. (1943) Über Sulfonamide und ihre Resorption beim Pferd
Zschr. Veterinärk., Berlin
55, 29-50.

Padowetz, W., K. Schmid und J. Druey (1961) Die Bestimmung von Sulfonamiden im biologischen Material. Vergleichende Untersuchungen der kolorimetrischen und radiochemischen Methode an ^{35}S-Sulfaphenazol
Helvet. chim. acta.
44, 89-94.

Sinell, H. J. (1954) Untersuchungen über Blutspiegel und Verträglichkeit des Supronals bei Pferden
Vet. med. Diss. FU Berlin.

Schebitz, H. (1953) Einige Beobachtungen bei der Baludon- und Sulfanilamidapplikation
Tierärztl. Umschau Konstanz
8, 117-121.

Scholtan, W. (1961) Bindung der Langzeitsulfonamide an die Eiweißkörper des Serums. 2. Mitteilung
Arzneimittel-Forsch. Aulendorf
11, 707-720.

Scholz, P. (1964) Untersuchungen über den Blut- und Blutplasmaspiegel von Sulfachlorpyridazin bei Hunden
Vet.-med. Diss. FU Berlin.

Schroeder, C. R., N. Welsh, P. H. Langer and R.L. Burkhard (1948) Sulphamethazin bloodconcentrations in horses
J. Amer. Vet. Med. Ass.
112, 381-385.

Schubert, H.J. (1962) Untersuchungen über den Sulfonamidgehalt in der Milch von Mutterschweinen nach intramuskulärer Verabreichung von Sulfamethylphenazol und Sulfachlorpyridazin
Vet.-med. Diss. Hannover.

Schulze, W. (1950) Die Sulfonamidtherapie in der Veterinär-Medizin
Mhefte Vet. med.
5, 67-71.

Völker, R. (1950) Lehrbuch der Toxikologie für Tierärzte
F. Enke Verlag, Stuttgart,
6. Auflage.

Welsh, M., C. R. Schroeder, D. F. Vroman, L. Reddin, R. Burkhart and P. Langer (1946) The fate of 7 sulfonamides in 7 Animal species
Proc. U.S. Liv. Ass. Dec.
231-234

Woods, D. D. (1940) Relation of p-Aminobenzoic Acid. to Mechanism of Action of Sulphanilamide
Brit. J. Exper. Path.
21, 74-90.

Zeller, R. und F. Lüdecke (1964) Die Konzentration von Sulfamethylphenazol im Blut und in der Gelenkflüssigkeit nach intravenöser Applikation beim Pferd
Zbl. Vet. Med. Reihe A
11, 253-259.

ABB. 1

EICHKURVE

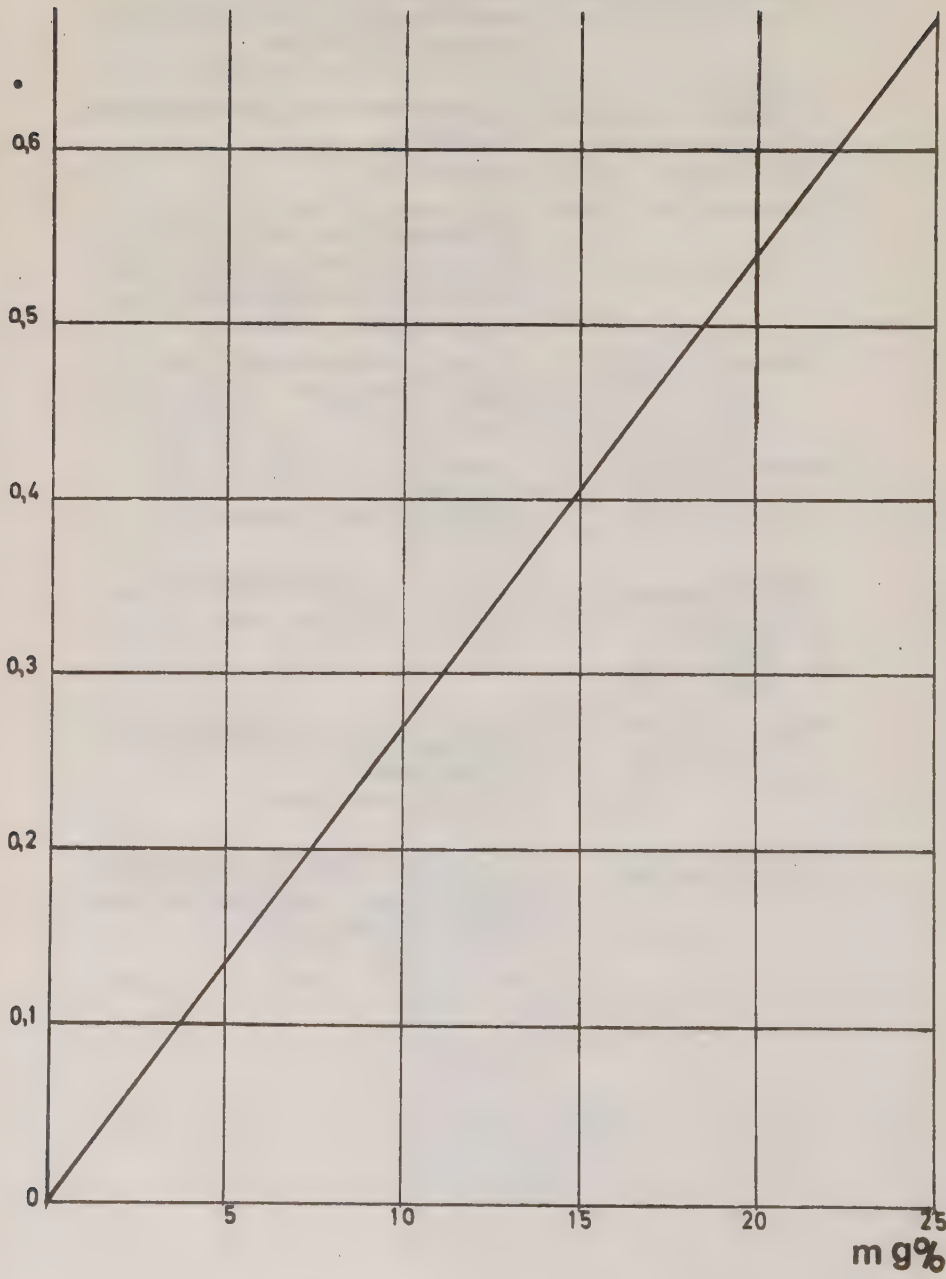


ABB. 2

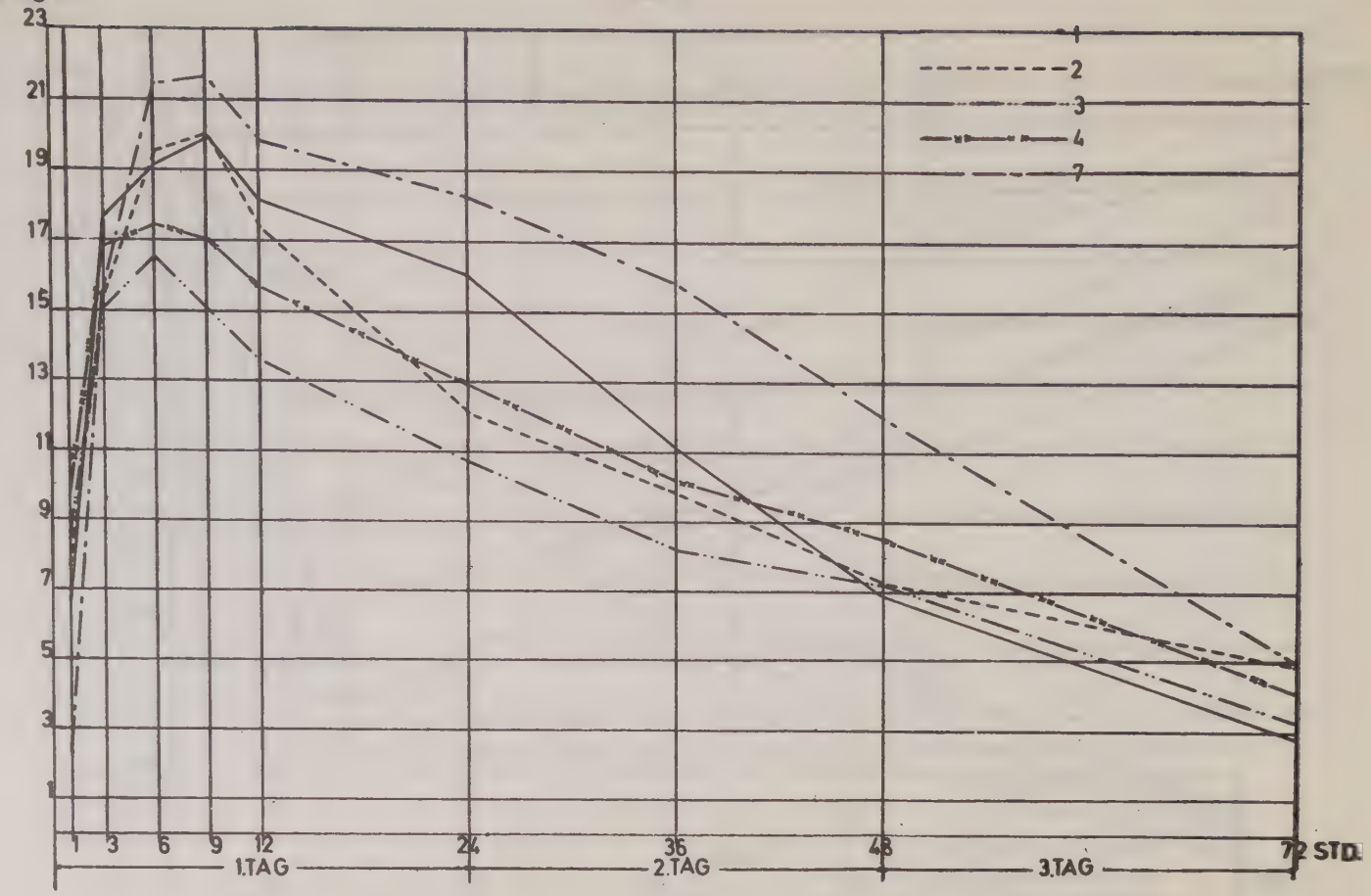

mg%
23
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
1
2
3
4
7
1
3
6
9
12
24
36
48
72 STD.
1.TAG
2.TAG
3.TAG

ABB. 3

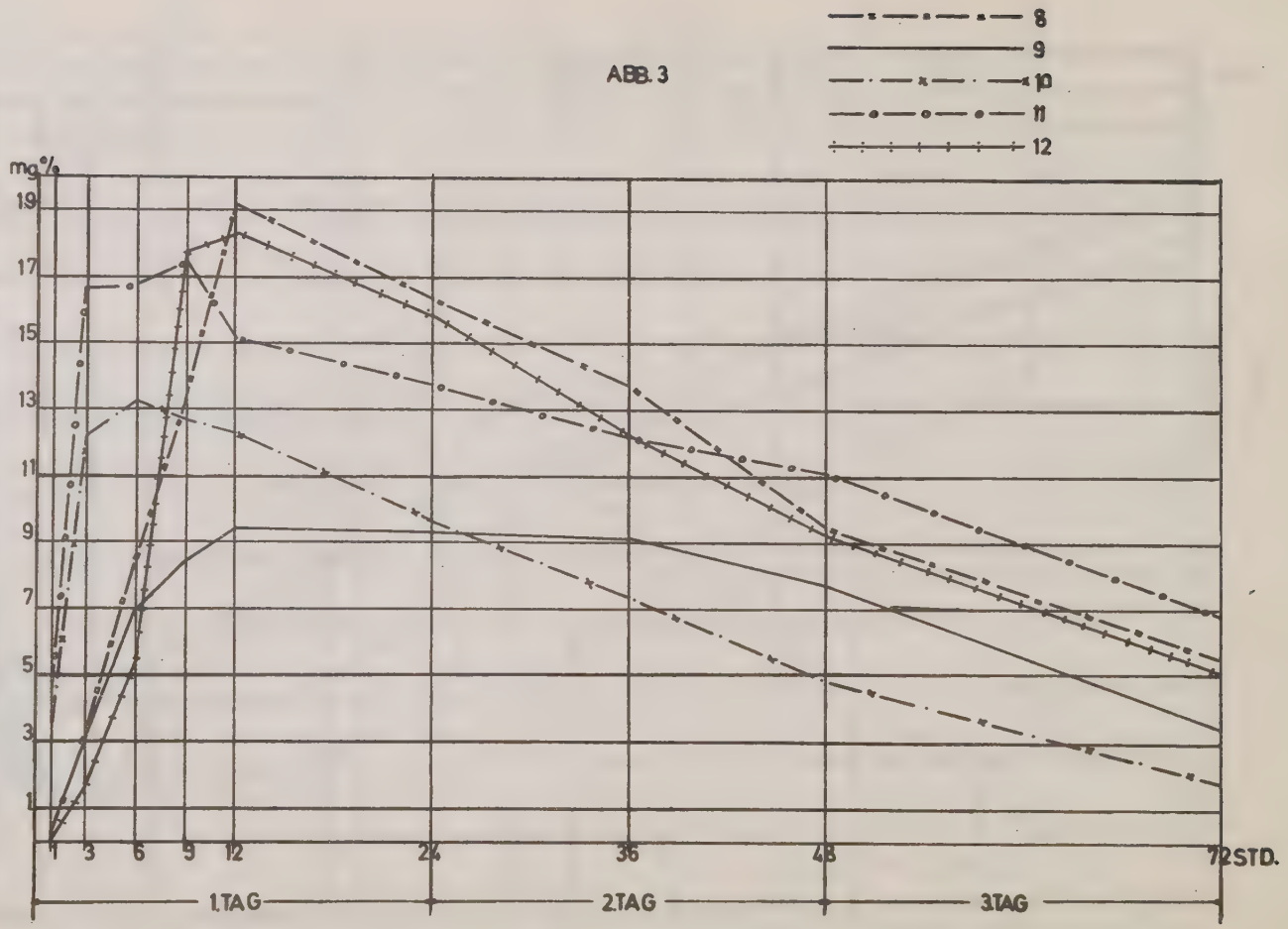

8
9
10
11
12
mg%
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
1
3
6
9
12
24
36
48
72 STD.
1. TAG
2. TAG
3. TAG

ABB. 4

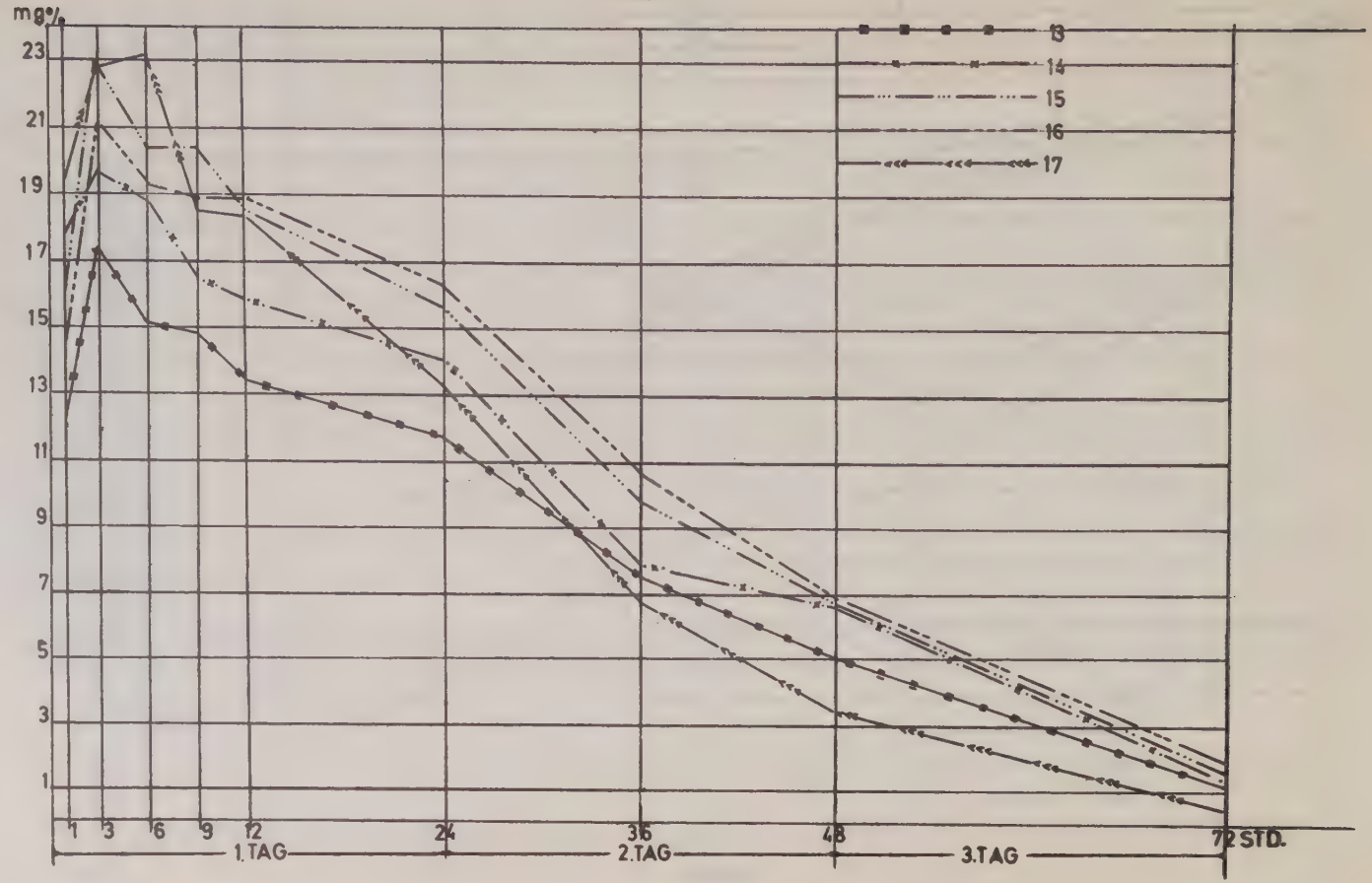

mg%
23
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
13
14
15
16
17
1
3
6
9
12
24
36
48
72 STD.
1. TAG
2. TAG
3. TAG

ABB.5

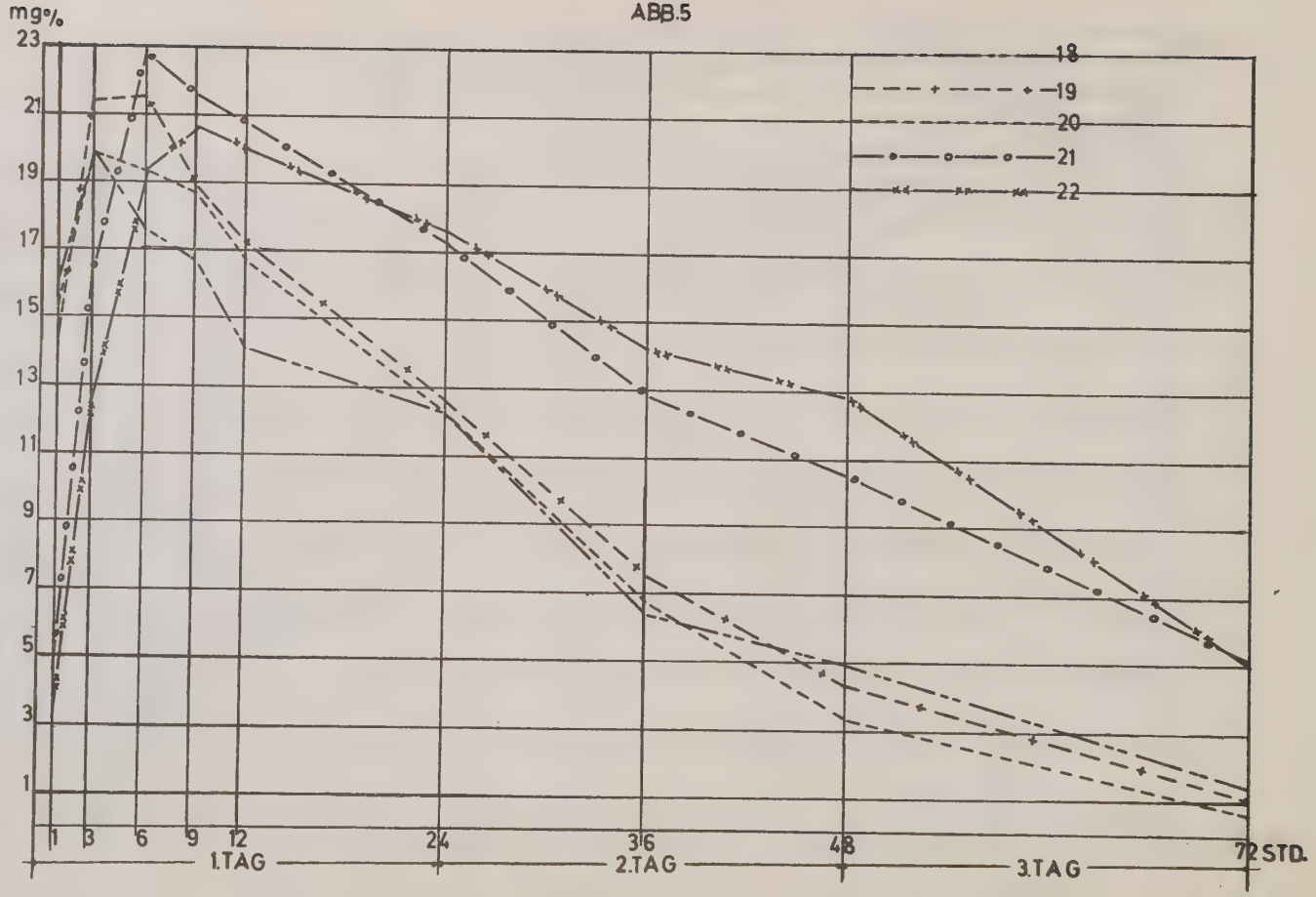

mg%
23
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
18
19
20
21
22
1
3
6
9
12
24
36
48
72 STD.
1.TAG
2.TAG
3.TAG

ABB. 6

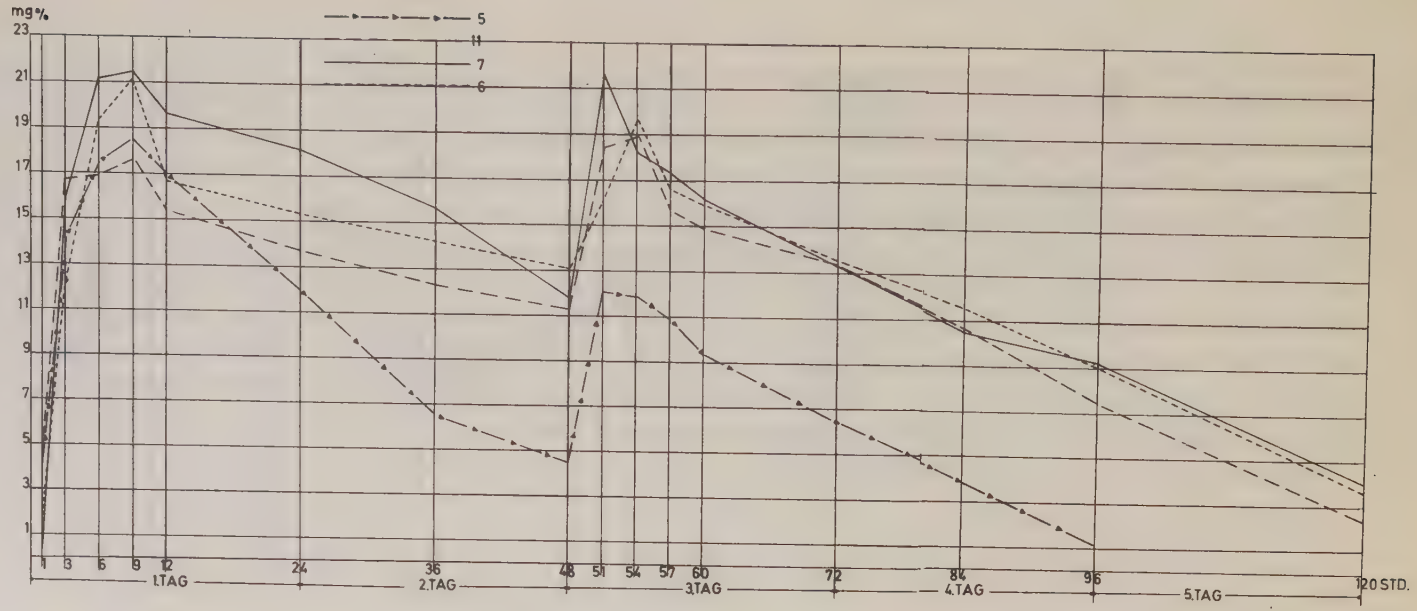

mg%
23
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
5
H
7
6
1
3
6
9
12
24
36
48
51
54
57
60
72
84
96
120 STD.
1.TAG
2.TAG
3.TAG
4.TAG
5.TAG

ABB. 7

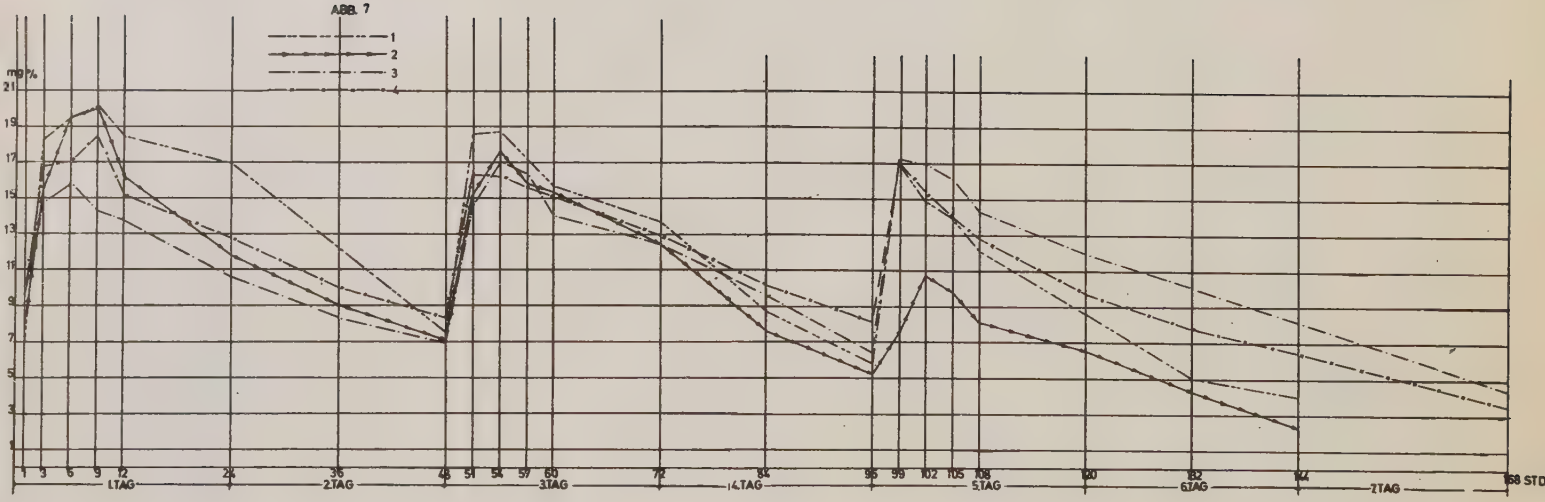

1
2
3
4
mg%
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
1
3
6
9
12
24
36
48
51
54
57
60
72
84
96
99
102
105
108
120
132
144
168 STD.
1.TAG
2.TAG
3.TAG
4.TAG
5.TAG
6.TAG
7.TAG

ABB. 8

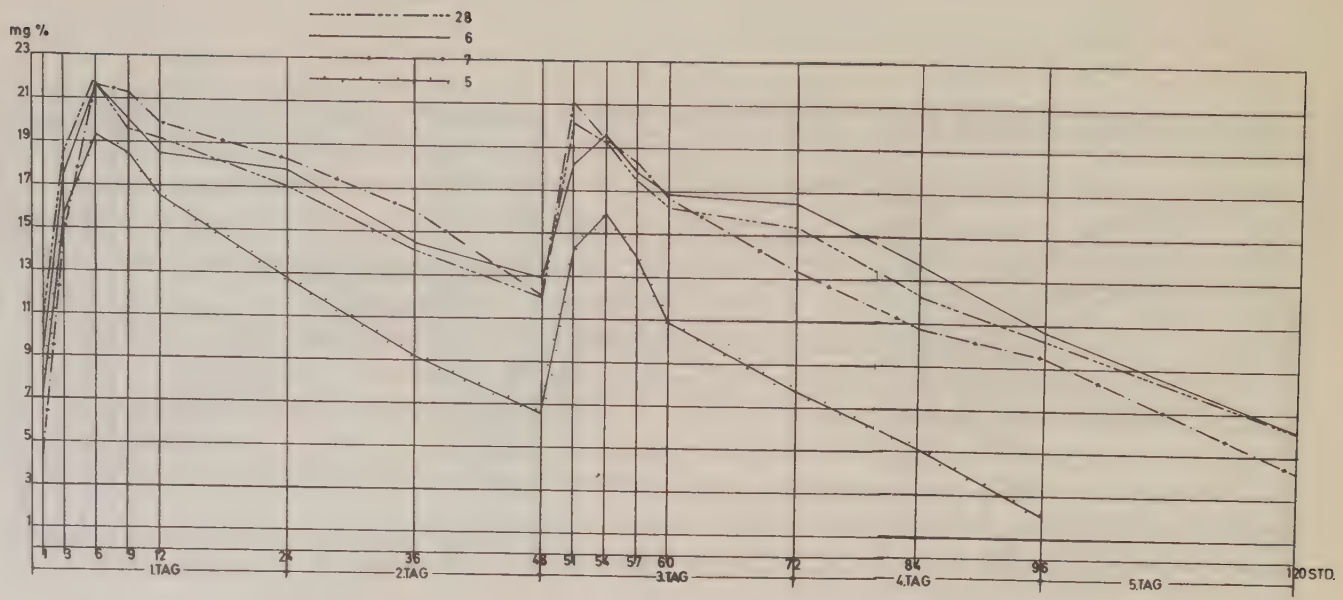

28
6
7
5
mg %
23
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
1
3
6
9
12
24
36
48
51
54
57
60
72
84
96
120 STD.
1.TAG
2.TAG
3.TAG
4.TAG
5.TAG

ABB. 9

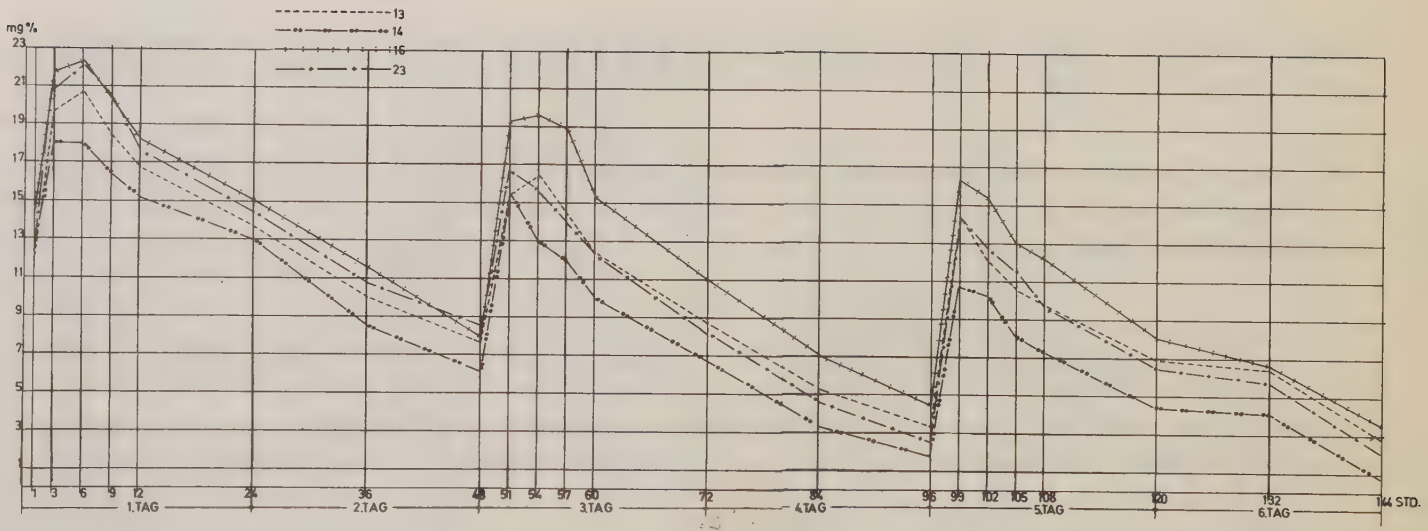

13
14
16
23
mg %
23
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
1
3
6
9
12
24
36
48
51
54
57
60
72
84
96
99
102
105
108
120
132
144 STD.
1.TAG
2.TAG
3.TAG
4.TAG
5.TAG
6.TAG

ABB. 10

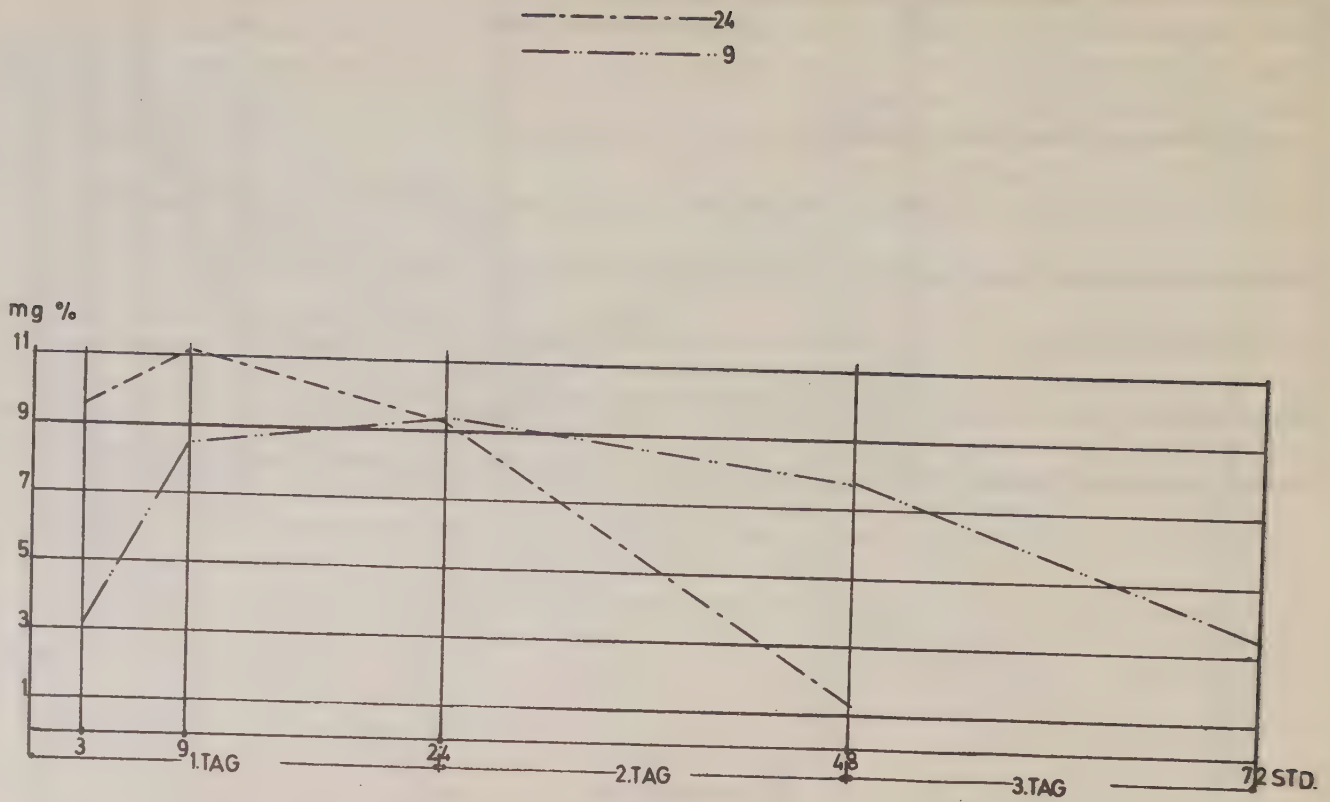
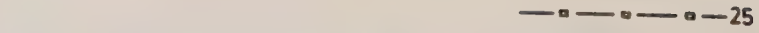


ABB. 11



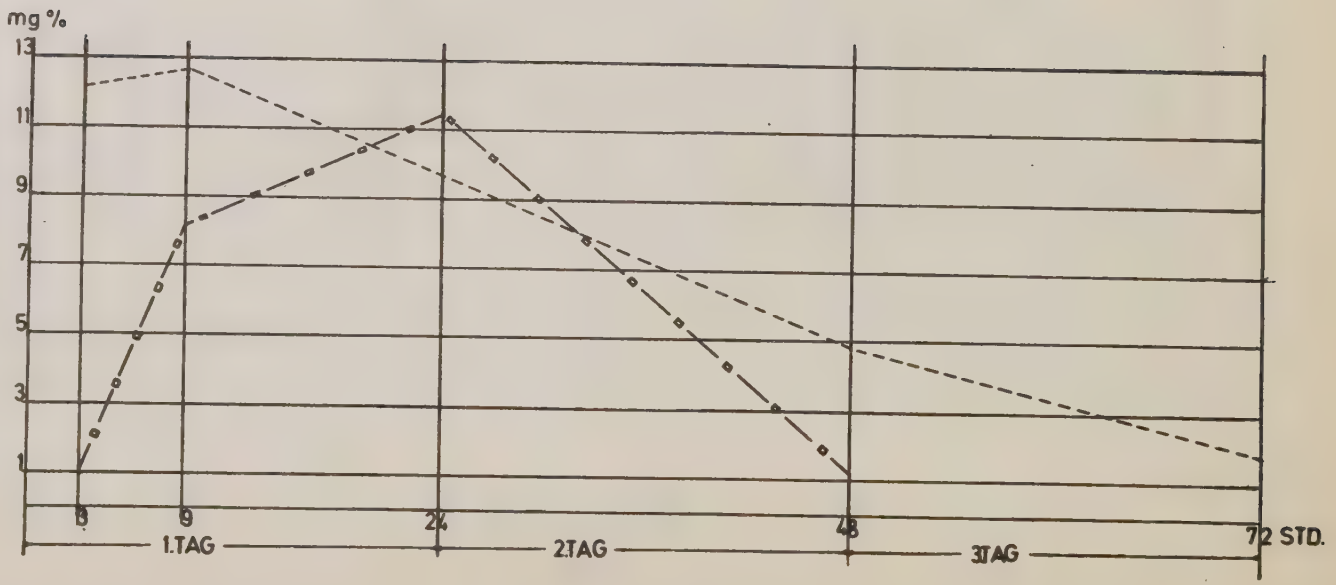


ABB.12

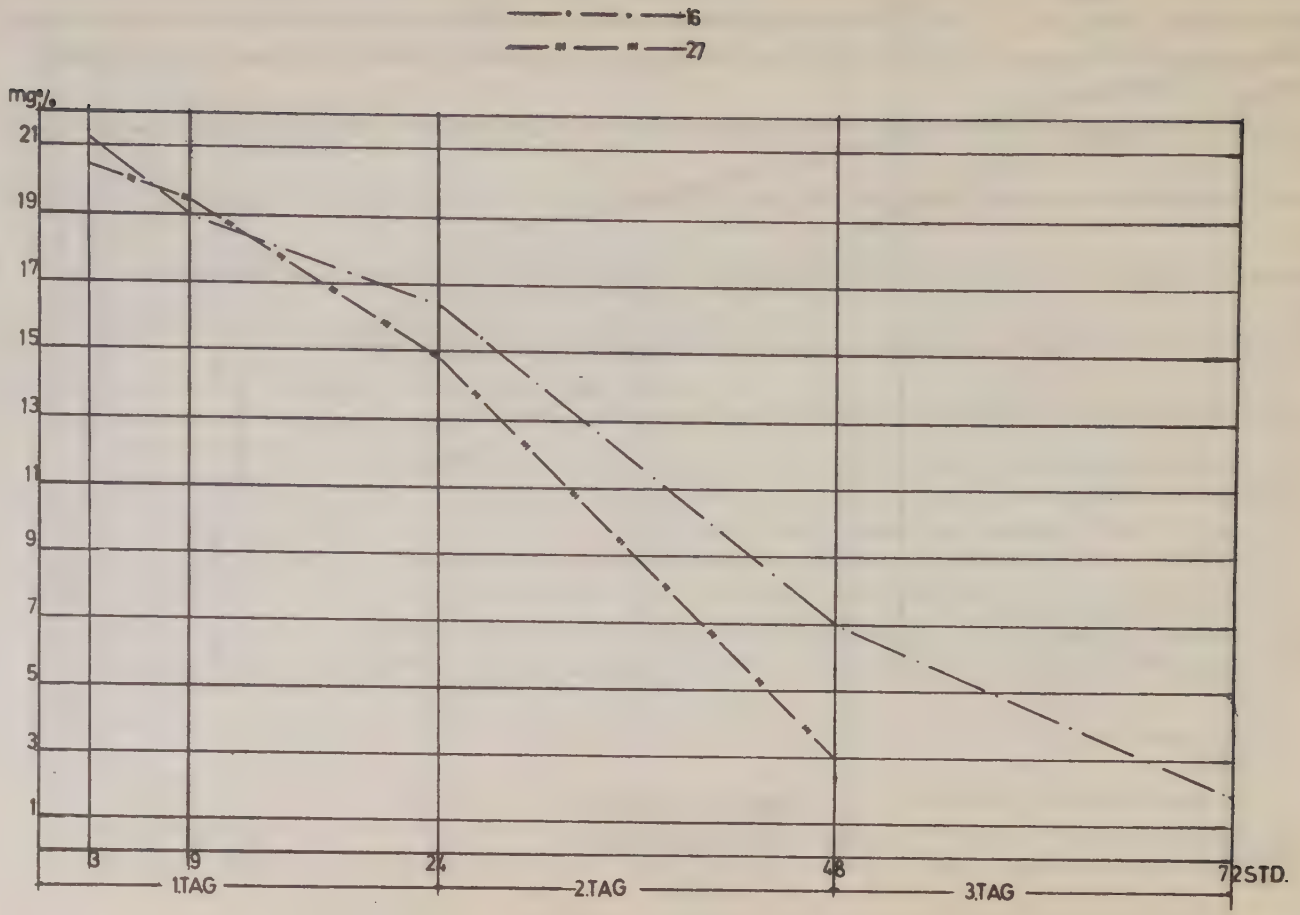


ABB. 13

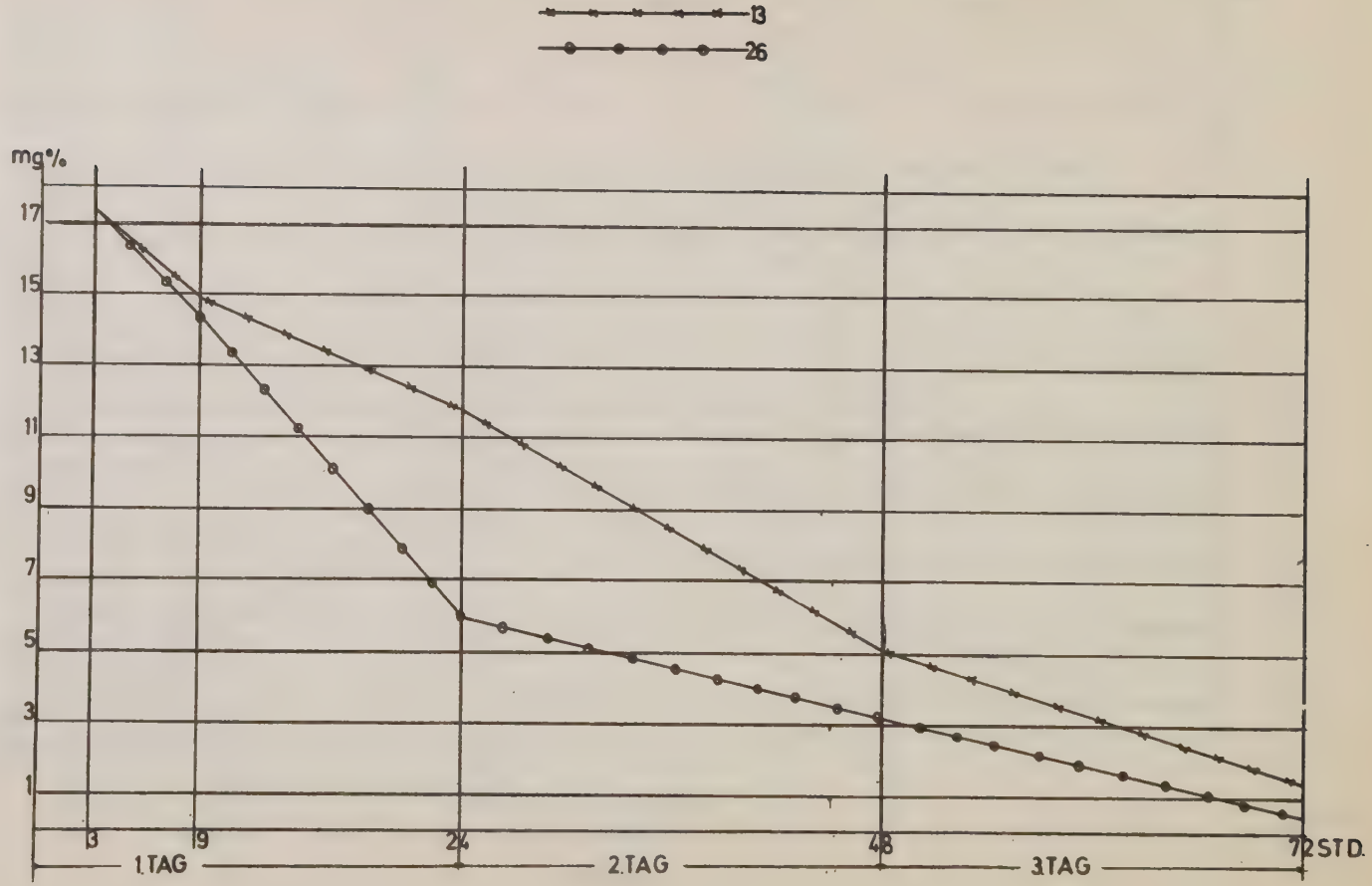
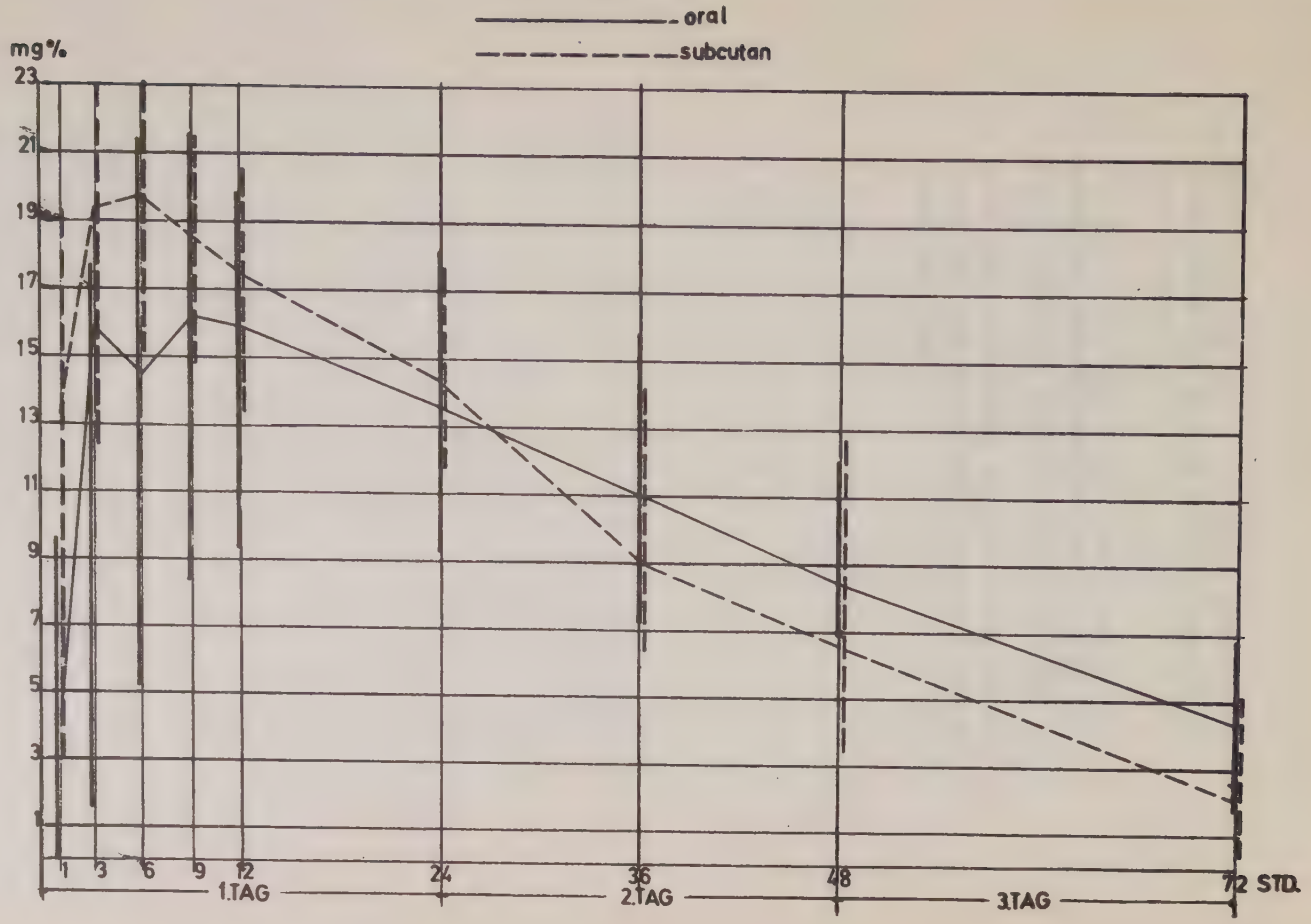


ABB. 14


oral
subcutan
mg%
23
21
19
17
15
13
11
9
7
5
3
1
1
3
6
9
12
24
36
48
72 STD.
1.TAG
2.TAG
3.TAG

Herrn Professor Dr. L. F. Müller möchte ich herzlich für die Auswahl und Überlassung des Themas danken.

Mein Dank gilt auch allen Angehörigen der Klinik für Kleine Haustiere, die mir bei der Durchführung der Versuche behilflich waren.

Des weiteren gilt mein Dank der Firma Ciba-AG, Basel, für die großzügige Überlassung von Versuchspräparaten.

Lebenslauf

Am 16. März 1939 wurde ich, Olaf Loge, als Sohn des kaufmännischen Angestellten Erwin Loge und seiner Ehefrau Rosemarie, geb. Niklaus, in Stettin geboren.

In Anklam in Mecklenburg besuchte ich die Grundschule und anschließend die Geschwister-Scholl-Oberschule, an der ich 1957 die Reifeprüfung bestand.

In Berlin legte ich 1958 an der Ranke-Schule die Reifeprüfung ein zweites Mal ab, da mir zum damaligen Zeitpunkt das ostzonale Reifezeugnis noch nicht ausgehändigt war. Im Sommersemester 1959 wurde ich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin immatrikuliert.

Nachdem ich im Dezember 1961 an der Beethoven-Schule in Berlin eine Ergänzungsprüfung im Latainischen (Kleines Latinum) bestanden hatte, konnte ich im August 1962 die tierärztliche Vorprüfung ablegen. Das Staatsexamen bestand ich im November 1965.

Drei Monate der Praktikantenzeit leistete ich an der Klinik für kleine Haustiere ab, den Rest zur Zeit in der Klinik für Tiergeburtshilfe und Klauentierkrankheiten der Freien Universität Berlin.